

Methode zur modellbasierten Auslegung der Kristallisation von Reinstoffen aus komplexen Feedgemischen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Ingenieurwissenschaften (Dr.-Ing.)

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Martin Lucke

aus Leipzig

genehmigt von der Fakultät für Mathematik/Informatik und
Maschinenbau der Technischen Universität Clausthal

Tag der mündlichen Prüfung

01.02.2019

Vorsitzender der Prüfungskommission:

Prof. Dr. rer. nat. Alfred P. Weber

Institut für Mechanische Verfahrenstechnik

Technische Universität Clausthal

Hauptberichterstatte:

Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube

Institut für Thermische Verfahrenstechnik und Prozesstechnik

Technische Universität Clausthal

Mitberichterstatte:

apl. Prof. Dr. rer. nat. Heike Lorenz

Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme

Magdeburg

Danksagung

Die vorliegende Dissertation ist während meiner Arbeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Thermische Verfahrenstechnik der Technischen Universität Clausthal entstanden. Allen Kollegen, Partnern und Freunden danke ich herzlich für die Unterstützung während der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr.-Ing Jochen Strube, der mir mit seiner Unterstützung und vielen kritischen Fragen geholfen hat, meine Arbeiten zum Ziel zu bringen.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Alfred P. Weber danke ich für die Übernahme des Vorsitzes der Prüfungskommission sowie Frau Prof. Dr. rer. nat. Heike Lorenz für die Anfertigung des Gutachtens.

Meine Arbeit wurde massgeblich über das Projekt SynFoBiA finanziert, welches im Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik der Technischen Universität Braunschweig koordiniert wurde. Daher gebührt sowohl allen Projektverantwortlichen als auch den beteiligten Doktoranden und Mitarbeitern mein Dank.

Ein weiterer Dank gilt den Kolleginnen und Kollegen am Institut für Mechanische Verfahrenstechnik, am Institut für Nichtmetallische Werkstoffe sowie am Institut für Polymer- und Kunststofftechnik der TU Clausthal für die Ermöglichung von Tests zur Vermessung von Partikeln mit verschiedenen Geräten. Ebenso danke ich Herrn Dr. Behnke vom Institut für Mathematik für Erläuterungen zur Momentenmethode und der Gauss-Quadratur. Die offenen Türen für eine solche Zusammenarbeit findet man in dieser Form wahrscheinlich nur in Clausthal.

Meinen Kolleginnen und Kollegen danke ich für die freundschaftliche und kooperative Zusammenarbeit und viele Hinweise zu meiner Arbeit. Zu Beginn meiner Arbeiten war Iraj Koudous stets für meine Fragen offen. In der Endphase haben mir besonders Holger Thiess, Maximilian Huter und Maximilian Sixt mit vielen Diskussionsbeiträgen geholfen. Genauso geht mein Dank an die Doktorandinnen und Doktoranden der vorangegangenen Generationen, die wichtige Vorarbeiten geleistet haben.

Einen grossen Dank verdienen die technischen Mitarbeiter des Instituts für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik, Frank Steinhäuser, Wolfgang Otto, Roland Mecke, Martina Ketterer, Uwe Halling und Volker Strohmeyer. Sie haben mich stets bei der Planung und Durchführung meiner Versuche unterstützt, bei der Entwicklung und dem Aufbau neuer Versuchsstände geholfen und meine Fragen mit ihrer Erfahrung beantwortet. Herrn Roland Zain danke ich für eine umfassende Beratung bei der Planung eines neuen Versuchsstandes sowie die anschliessende Fertigung der Bauteile. Ein ebenso grosser Dank geht an Claudia Lacheta für die Unterstützung in organisatorischen Fragen, auch bezüglich der Zusammenarbeit mit der Verwaltung der Universität.

Weiterhin danke ich den von mir betreuten Abschlussarbeitern M.Sc. Stephan Bräuchle und M.Sc. Jens Wiegmann sowie den studentischen Hilfskräften, die mit ihren experimentellen Arbeiten zu den vorliegenden Ergebnissen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und jederzeit als moralische Stütze zur Seite standen.

Winterthur, März 2019

Martin Lucke

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Modellierung der Kristallisation.....	4
2.1	Konzept	4
2.2	Kristallwachstum und Reinheit	9
2.3	Modellentwicklung	11
2.4	Diskussion Modelltiefe und Genauigkeit	15
2.5	Lösungsmethoden für Populationsbilanzmodelle	18
3.	Materialien und Methoden.....	22
3.1	Allgemeines	22
3.2	Löslichkeit.....	23
3.3	Kristallwachstumskinetik	23
3.4	Keimbildungskinetik	26
3.5	Aufreinigung	27
3.6	Agglomeration und Bruch	27
4.	Modellparameterbestimmung	29
4.1	Fluiddynamik	31
4.2	Löslichkeit.....	34
4.2.1	Literaturübersicht	36
4.2.2	Auswertung	40
4.2.3	Berechnung zur Messabweichung.....	43
4.3	Wärmeübertragung.....	45
4.4	Kristallwachstumskinetik	46
4.4.1	Literaturübersicht	46
4.4.2	Auswertung	49
4.4.3	Berechnung zur Messabweichung.....	54
4.5	Aufreinigung	54
4.5.1	Literaturübersicht	54

4.5.2	Auswertung	56
4.6	Keimbildungskinetik	61
4.6.1	Literaturübersicht	61
4.6.2	Auswertung	61
4.7	Agglomeration und Bruch	64
4.7.1	Partikelmess technik	64
4.7.2	Versuchsergebnisse	70
4.7.3	Modellparameterbestimmung und Simulation	75
5.	Modellvalidierung	78
5.1	Validierung der Teilmodelle	78
5.2	Statistische Bewertung	78
5.3	Validierung des Gesamtmodells	81
5.4	Simulation zur Reinheit	86
6.	Ausblick auf kontinuierliche Prozesse	89
7.	Diskussion	94
8.	Symbolverzeichnis	98
9.	Abbildungsverzeichnis	102
10.	Tabellenverzeichnis	105
11.	Literaturverzeichnis	106

1. Einleitung

Die Kristallisation ist eines der bedeutenden Verfahren zur Herstellung von Feststoffen. Daher kommt diesem Verfahren eine große industrielle Bedeutung zu. Sowohl verschiedenste Massenprodukte wie zum Beispiel Zucker, Gips oder Salz [Hofmann 2004] als auch ein großer Teil der Pharmazeutika [Storey 2011] werden durch eine Kristallisation in einen Feststoff überführt und anschließend als Tablette oder Pulver formuliert. Auf Grund des breiten Produktspektrums gibt es viele verschiedene Arten der Kristallisation, über die **Abbildung 1-1** eine Übersicht gibt.

Kristallisation aus <ul style="list-style-type: none"> • der Schmelze • einer Lösung • der Gasphase • Umkristallisation 	Erzeugung von Übersättigung durch <ul style="list-style-type: none"> • Kühlung • Verdampfung • Zugabe eines Antisolvent • Druck • Reaktion 	Betrieb der Kristallisation <ul style="list-style-type: none"> • Batch • kontinuierlich 	Kristallisation von <ul style="list-style-type: none"> • Salzen • Halbleitern • Zeolithen • Metal-Organic-Frameworks • Molekülen • Proteinen
---	---	---	--

Abbildung 1-1: Übersicht zu den verschiedenen Arten der Kristallisation [Hofmann 2004].

Die Auslegung von Kristallisationsprozessen ist auf Grund der Kombination von komplexen Vorgängen während einer Kristallisation eine vielschichtige Aufgabenstellung. Gleichzeitig liegen häufig wenige Daten mit großer Messunsicherheit vor. Mittels einer Modellierung kann die Auslegung von Prozessen insofern vereinfacht werden, dass die Anzahl der erforderlichen Versuche auf die Messung weniger Modellparameter reduziert wird [Gani 2000].

Seit mindestens 30 Jahren wird die Kristallisation modelliert, sodass viele verschiedene Modelle zu den unterschiedlichen Aspekten der Kristallisation existieren. Der Hauptfokus der vorliegenden Arbeit ist die Prozessmodellierung der Kristallisation. Daneben gibt es Modelle zur Vorhersage der Löslichkeit [Abraham 2010, Brozio 2008, Eckert 2002, Prikhod'ko 2007, Wollenhaupt 2014] sowie zur Vorhersage der Kristallform [Briesen 2006, Pino-García 2004, Tilbury 2016]. Viele Prozessmodelle berücksichtigen ein oder zwei Aspekte der Kristallisation, wozu Effekte wie Wachstumskinetik [Abbas 2007, Codan 2013, Miller 2006], Keimbildungskinetik [Jiang 2010, Maggioni 2015], Agglomeration [Hounslow 2013, Lindenberg 2008, Ochsenbein 2015], Bruch [Das 2016, Gahn 1999] und der Einbau von Verunreinigungen [Borsos 2016, Févotte 2010, Kubota 2001a] gehören. Weit weniger Modelle kombinieren diese Effekte zu einem vollständigen Prozessmodell [Balakin 2010,

Bertin 2016, Besenhard 2014]. Die mathematische Lösung von Populationsbilanzmodellen ist ebenfalls gut bekannt [Ramkrishna 2000, Randolph 1971].

Die experimentelle Auslegung von Kristallisationsprozessen beginnt mit der Auswahl der gewünschten Kristallform, woran sich die Messung der Löslichkeit und die kinetische Optimierung anschließen [Wieckhusen 2013]. Die Auswahl der gewünschten Kristallform umfasst ein Polymorphie-Screening und, falls erforderlich, die Auswahl eines Salzes, Hydrates oder Solvates. An Hand der Löslichkeitsdaten wird die Massenbilanz der Kristallisation berechnet. Die kinetische Optimierung beinhaltet die Festlegung der Impfstrategie [Beckmann 2000, Kubota 2001b] und des Übersättigungsprofils [Fiordalis 2010, King 2015, Mohameed 2002]. Die vollständig experimentelle Auslegung basiert auf Heuristiken sowie einer Berechnung der Impfmasse, des Kühlprofils und/oder der Verdampfungsrate [Mersmann 1985, Warstat 2007].

Um die experimentelle Prozessentwicklung der Kristallisation zu ermöglichen werden in der Literatur verschiedene Messmethoden entwickelt und Geräte getestet. Der Fokus liegt hierbei auf der Messung von Konzentrationen in der flüssigen Phase [Lindenberg 2012, Yang 2012] und der Messung von Partikelgrößenverteilungen [Borchert 2014, El Arnaout 2016, Schorsch 2014]. Ein weiteres Feld ist die Bestimmung und Auswertung der Keimbildungskinetik [Kubota 2008, Mitchell 2011b, Yang 2014, Yang 2017].

Neben der Entwicklung von Auslegungsmethoden werden unterschiedliche Apparate gebaut und charakterisiert. Über den klassischen Rührkessel hinaus werden neue Trends wie die Flash-Kristallisation [Gebauer 2016], die kontinuierliche Kristallisation in einem "Coiled Flow Inverter" [Hohmann 2016] und die Begasungskristallisation [Kleetz 2016] beforscht. Ein aktueller Schwerpunkt ist die Untersuchung kontinuierlich betriebener Apparate zur Kristallisation [Besenhard 2015, Klutz 2015, Power 2015]. Zur Charakterisierung der neu entwickelten Apparate werden vergleichsweise einfache Stoffsysteme wie anorganische Salze und kleine organische Moleküle ausgewählt. Darüber hinaus ist auch die Aufreinigung mittels Kristallisation Gegenstand der Forschung [Ahmad 2016, Münzberg 2016, Weber 2015, Zu 2016].

Die Anwendung der Kristallisation im industriellen Maßstab erfolgt bisher entweder zur Erzeugung des reinen Feststoffes oder zur Trennung einzelner NebenkompONENTEN. Dabei wird jedoch das Aufreinigungspotential, welches auf Grund der hohen Selektivität der Kristallisation gegeben ist, nicht vollständig ausgenutzt. In der bisherigen Forschung wird mit hohem Aufwand die Integration der Kristallisation in den anschließenden Formulierungsprozess untersucht [Lorenz 2011]. Ebenso ist jedoch die Aufreinigung mittels

Kristallisation und damit die Integration in den voranzustellenden Aufreinigungsprozess möglich [Strube 2012].

Ziel dieser Arbeit ist die Erschließung des Aufreinigungspotentials der Kristallisation mit einer modellbasierten Methode zur Auslegung des Kristallisationsprozesses. Dabei wird eine Prozesssimulation mit experimenteller Modellparameterbestimmung im miniaturisierten Labormaßstab für reale komplexe Gemische angestrebt. Das entsprechende Vorgehen zur Charakterisierung und Erzeugung der Gemische wurde in vorangegangenen Arbeiten [Both 2015, Josch 2012] bereits untersucht.

Die Modellierung der Kristallisation erfolgt mit einem eindimensionalen Populationsbilanzmodell, in dem Massen-, Energie- und Populationsbilanz miteinander verknüpft sind. Dabei werden sowohl das Wachstum der Kristalle als auch Agglomeration und Bruch berücksichtigt. Die Bestimmung der Modellparameter wird schrittweise vorgenommen. In Experimenten werden die Löslichkeit, die Wachstumskinetik der Kristalle sowie die Änderung der Partikelgrößenverteilung bestimmt, woraus die Modellparameter folgen. Zur Validierung des Modells werden die Betriebsparameter Impfmenge, Rührerdrehzahl und Temperaturgradient variiert. Alle Experimente werden mit einer Fermentationsbrühe durchgeführt.

Mit diesen Ergebnissen ist das Modell für die Prozessoptimierung der Kristallisation einsetzbar. Ebenso ist eine Integration in den Aufreinigungsprozess möglich, sodass gegebenenfalls eine oder mehrere Trennschritte vor der Kristallisation eingespart werden können.

2. Modellierung der Kristallisation

2.1 Konzept

Im Rahmen dieser Arbeit soll das Aufreinigungspotential der Kristallisation analysiert und für den gesamten Aufreinigungsprozess erschlossen werden. Daher erfolgen die Untersuchungen zur Kristallisation direkt am Beispiel eines komplexen Feedgemisches. Da in einem solchen Gemisch sehr viele Einflüsse gleichzeitig auftreten, ist ein Forschungskonzept mit klarer Struktur notwendig, das die Unterscheidung der verschiedenen Einflüsse erleichtert. Das in dieser Arbeit verfolgte Forschungskonzept ist in **Abbildung 2-1** dargestellt.

Als Zielvariablen werden für die Kristallisation aus komplexen Gemischen die Ausbeute, die Reinheit und die Raum-Zeit-Ausbeute betrachtet. Zusätzlich ist die erzeugte Kristallgrößenverteilung von Bedeutung. Die Kristalle sollen möglichst gut im weiteren Prozess zu handhaben sein und dazu für eine effiziente Fest-Flüssig-Trennung Partikelgrößen $>20\ \mu\text{m}$ und wegen der Gleichmäßigkeit des Materials Partikelgrößen $<500\ \mu\text{m}$ aufweisen. Die beschriebenen Zielgrößen sind von verschiedensten Prozessparametern abhängig, von denen hier die relative Übersättigung, der Energieeintrag durch Rühren, die Impfkristalle und das angewendete Temperaturprofil berücksichtigt werden.

An Hand der Betriebsparameter ergibt sich ein Versuchsplan für das Screening von 19 Experimenten, während ein vollfaktorielles Versuchsdesign bereits 35 Versuche erforderlich macht. Da ein Kristallisationsversuch je nach Kinetik des untersuchten Stoffsystems mehrere Stunden dauert, wird zur Begrenzung der Entwicklungszeiten ein Screening-Design empfohlen. Mit den Ergebnissen kann in der Folge ein statistisches Modell entwickelt werden, dessen Vorhersage mit dem in dieser Arbeit vorgeschlagenen physiko-chemischen Modell verglichen werden kann. In diesem Zusammenhang basiert ein physiko-chemisches Modell auf physikalischen Gleichungen wie Massen- und Energiebilanzen, wohingegen ein statistisches Modell die Zielvariablen auf der Grundlage einer statistischen Auswertung direkt mit den Betriebsparametern verknüpft.

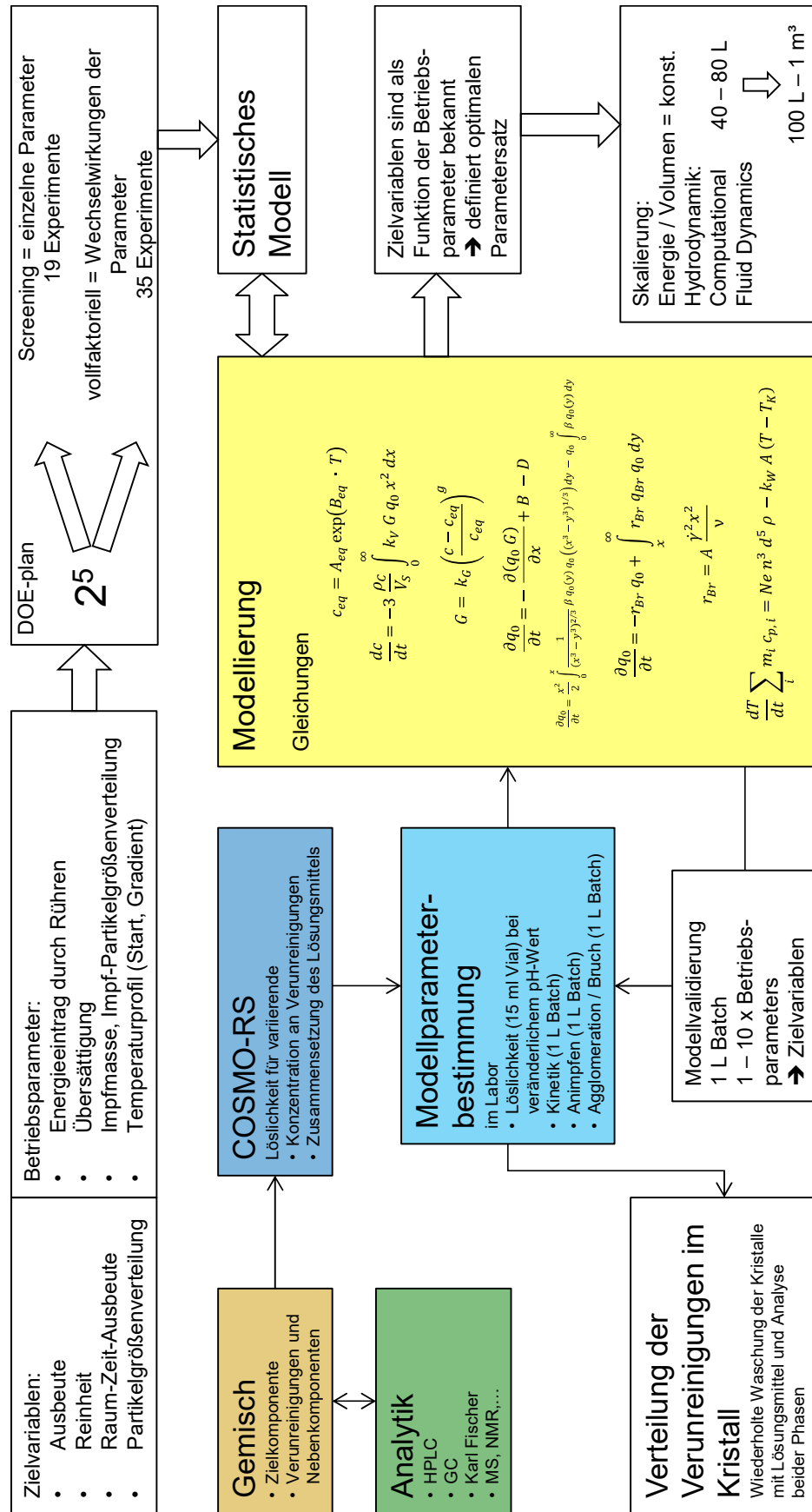


Abbildung 2-1: Forschungskonzept für die Kristallisation.

Vor Beginn der eigentlichen Prozessentwicklung muss die Mischung durch Bestimmung der Schlüssel-Nebenkomponenten charakterisiert werden. Im Beispiel der untersuchten Fermentationsbrühe sind dies Vanillinsäure, Ferulasäure, Guaiacol und Vanillylalkohol. Darauf aufbauend wird eine entsprechende Analytik-Methode an Hand vorangegangener Arbeiten entwickelt [Kassing 2012]. Somit können die Konzentrationen der Schlüsselkomponenten des Gemisches analytisch bestimmt werden. Dabei ist die Bestimmung der wichtigsten Nebenkomponenten von Bedeutung, da deren Konzentration wesentlich das Aufreinigungspotential der Kristallisation bestimmt.

Allerdings muss die Konzentration einer Komponente immer in Bezug auf deren Löslichkeit betrachtet werden. Da Löslichkeitsdaten insbesondere für Nebenkomponenten in der Literatur meist sehr schlecht verfügbar sind, müssen diese gemessen werden, wofür eine Mindestmenge an Reinstoff erforderlich ist. Alternativ ist eine Bestimmung der Löslichkeit von Reinstoffen mit COSMO-RS [Eckert 2002, Klamt 2005] möglich, wobei die Ergebnisse jedoch um mehrere Zehnerpotenzen von der tatsächlichen Löslichkeit abweichen können. Ebenso muss die Löslichkeit der Komponenten im Gemisch bestimmt werden, da diese teilweise deutlich von der Löslichkeit des Reinstoffs abweichen kann.

Mit bekannter Löslichkeit können die Massenbilanz berechnet und auf dieser Grundlage Versuche zur Bestimmung der weiteren Modellparameter geplant werden, welche abhängig von der gewählten relativen Übersättigung sind. Hierbei wird zunächst die Wachstumskinetik in mehreren Kristallisationsversuchen ermittelt, mit deren Ergebnis die Bestimmung der entsprechenden Modellparameter möglich ist. Die Bestimmung der Modellparameter wird in dieser Arbeit im Detail beschrieben. Parallel zu den Versuchen wird die Reinheit des Kristallisats durch wiederholtes Waschen des Materials bis zur vollständigen Auflösung analysiert. Die aus den Versuchen bestimmten Parameter werden zum Zweck der Modellvalidierung in das Modell eingesetzt. Die zur Validierung benötigten experimentellen Daten werden durch Variation der oben genannten Betriebsparameter gewonnen. Daraus ist ein Satz an optimalen Betriebs- und Prozessparametern zu bestimmen. Aufbauend auf diesem Wissen sind Überlegungen zur Skalierung und zur Hydrodynamik möglich.

Im Ergebnis der Forschung wird eine modellbasierte Prozessauslegung für die Aufreinigung mittels Kristallisation vorgeschlagen.

Das aufgezeigte Forschungskonzept passt mit den aktuellen Fragestellungen der Forschung zum Thema Kristallisation zusammen. Nach [Lorenz 2011] liegt der Forschungsschwerpunkt des deutschen Fachausschusses auf der exakten Vorhersage der Löslichkeit und der Kinetik sowie deren zügiger experimenteller Bestimmung, dem Verständnis der Mechanismen auf

molekularer Ebene und der Analytik für die fluide sowie die partikuläre Phase. Diese Themen zielen auf eine schnellere und weniger aufwendige Prozessauslegung ab.

Weitere Zukunftsthemen wie die Bestimmung quantitativer Zusammenhänge zwischen der Kristallform und den daraus resultierenden Partikeleigenschaften, die Messung und Modellierung von Einbau und Abweisung von Verunreinigungen und die Vermeidung des Lösungsmittelwechsels zwischen Reaktion und Kristallisation wurden von Vetter [Vetter 2014] angesprochen. Hierbei ist deutlich erkennbar, dass zunehmend eine Prozessintegration der Kristallisation angestrebt wird.

Auf der Grundlage der genannten Zukunftsthemen wird das eigene Konzept bei der Bearbeitung so erweitert und aktualisiert, dass die Kristallisation möglichst in vollem Umfang und mit dem dafür erforderlichen Verständnis beforscht werden kann.

Für die Auswahl der Zielkomponente sind verschiedene Kriterien von Bedeutung. Dazu gehören neben dem Preis die Möglichkeit zur Analyse sowie eine gut zu handhabende Löslichkeit im Lösungsmittel Wasser. Wasser wird auf Grund der einfachen und günstigen Verfügbarkeit und Handhabbarkeit ausgewählt. Die Auswahl der Zielkomponente wird dadurch eingeschränkt, dass die Experimente am Beispiel von organischen Molekülen durchgeführt werden sollen, sodass eine Übertragbarkeit auf pharmazeutisch relevante Moleküle gegeben ist. Eine Recherche der Kaufpreise zeigt, dass Adipinsäure, Vanillin und Salicylsäure vergleichsweise günstig gekauft werden können. Für alle anderen in Frage kommenden Stoffe konnte entweder kein Preis recherchiert werden oder der Preis ist deutlich teurer. Adipinsäure kann mit der vorhandenen HPLC-Analytik mit einem Dioden-Array-Detektor nicht detektiert werden, da dieser Stoff nicht UV-aktiv ist. Die Analytik für Salicylsäure und Vanillin ist dagegen gut in der Literatur dokumentiert [Crocì 2009, Kassing 2012, Madej 2013, Toiu 2011], sodass diese Stoffe ausgewählt werden.

Salicylsäure wird als Testsystem zur Entwicklung der experimentellen Methoden genutzt. Hier erfolgt während der Versuche keine Aufreinigung, da der Stoff bereits als Reinstoff vorliegt.

Die Herstellung von Vanillin erfolgt unter anderem über eine Fermentation. Dabei entstehen neben Vanillin verschiedene Nebenkomponenten, deren Struktur sich nur wenig von Vanillin unterscheidet. Von den Nebenkomponenten sind Vanillinsäure, Ferulasäure, Guaiacol und Vanillylalkohol bekannt und als Reinstoff verfügbar. Die Strukturformeln der bekannten Nebenkomponenten sind in **Abbildung 2-2** angegeben.

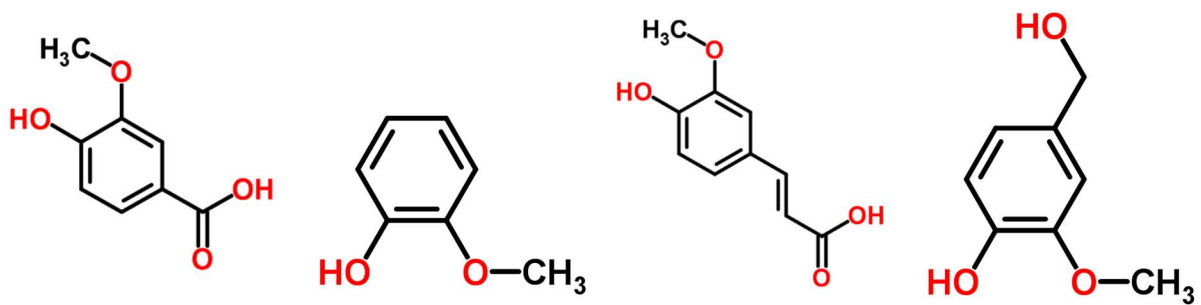


Abbildung 2-2: Strukturformeln der NebenkompONENTEN Ferulasäure, Guaiacol, Vanillinsäure und Vanillylalkohol.

Die weitere Aufreinigung der Fermentationsbrühe erfolgt bisher wie in **Abbildung 2-3** dargestellt nach einem Patent [Rabenhorst 1990]. Dabei werden alle NebenkompONENTEN mit großem prozesstechnischem Aufwand mittels Dampfdestillation, einer Flüssig-Flüssig-Extraktion und nach einer Trocknung mit einer weiteren Destillation abgetrennt. Erst danach erfolgt die Kristallisation von Vanillin als Reinstoff in Wasser.

Der Ansatz der in dieser Arbeit durchgeführten Experimente ist, das Aufreinigungspotential der Kristallisation soweit wie möglich zu nutzen und daher zuvor nur die NebenkompONENTEN durch andere Trennverfahren zu separieren, die eine Kristallisation von Vanillin als Reinstoff verhindern. Daher ist eine zentrale Fragestellung dieser Arbeit, die Komponenten, die den frühzeitigen Einsatz der Kristallisation im Prozess verhindern, zu ermitteln. Das Ergebnis hierzu ist in Abschnitt 4.5 zu finden.

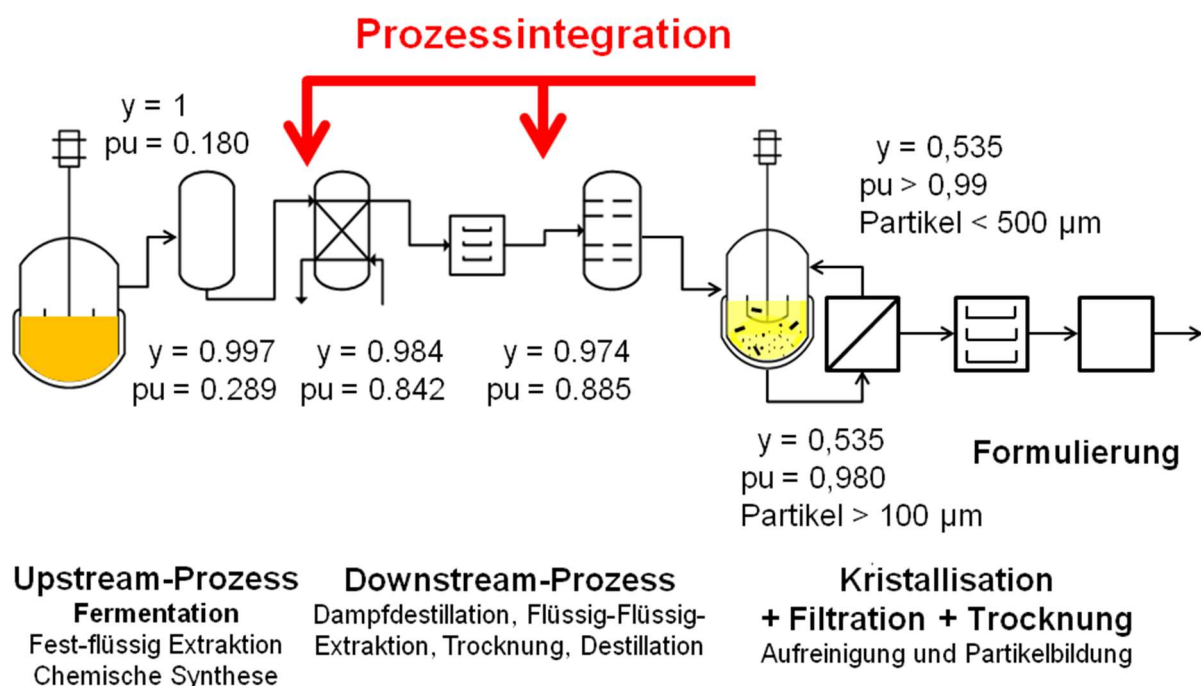


Abbildung 2-3: Prozessintegration der Kristallisation in Kombination mit Filtration und Trocknung. Für jeden Prozessschritt sind die erreichte Ausbeute und Reinheit angegeben.

Da der Fokus der Arbeit auf kristallinen Produkten der pharmazeutischen Industrie und der Nahrungsmittelindustrie liegt, sind zusätzlich Spezifikationen zur Partikelgrößenverteilung und der Reinheit des Kristallisats zu beachten. Diese Eigenschaften sollen mit einer Genauigkeit vorhergesagt werden, die die Einhaltung der regulatorischen Anforderungen und die Auslegung von der Kristallisation voranzustellenden Prozessschritten wie der Flüssig-Flüssig-Extraktion oder der Chromatographie ermöglicht.

Jede Art von Produkt hat einen spezifischen Bereich der Partikelgröße, der üblicherweise mehrere 100 μm breit ist und für die Kristallisation pharmazeutisch relevanter Moleküle im Bereich von 110 – 450 $\mu\text{m} \pm 30\%$ oder sogar $\pm 50\%$ liegt [Fonteyne 2014, Rohrs 2006, Sun 2004]. Die Reinheit finaler Produktkristalle muss oberhalb von 99 % $\pm 0,1\%$ betragen, da sonst entsprechende toxikologische Studien erforderlich sind.

2.2 Kristallwachstum und Reinheit

Zur Beschreibung des Wachstums von Kristallen existieren verschiedene Modelle, über die in Abschnitt 4.4.1 ein Überblick gegeben wird. Darauf basieren weitere Teilmodelle, die den Einbau von Nebenkomponten in einen Kristall beschreiben und somit eine Berechnung der Reinheit ermöglichen.

Wie für das Kristallwachstums generell gilt auch für die Kristallisation von Nebenkomponten, dass diese sowohl von der Diffusion an die Kristalloberfläche als auch vom Einbau in den Kristall abhängig ist. Dementsprechend muss die Kristallisation von Nebenkomponten aus einem Gemisch mit jeweils einer Massenbilanz pro Komponente beschrieben werden.

Für die Massenbilanz der Nebenkomponten existieren mehrere Modelle, die sich auf die Adsorption der Nebenkomponten an einer Kristalloberfläche beziehen. Den Modellen ist gemeinsam, dass die Wachstumsrate eines Kristalls in einer verunreinigten Mutterlauge mit der Wachstumsrate aus dem reinen System beschrieben wird, die um die Auswirkung der Adsorption der Nebenkomponten reduziert wird [Borsos 2016, Févotte 2010]. Dementsprechend wird bereits von Kubota [Kubota 2001a] ein Effektivitätsfaktor der Verunreinigung vorgeschlagen.

Das Modell nach Borsos [Borsos 2016] beschreibt die flächenspezifische Adsorption mehrerer Nebenkomponten an einen Kristall. Allerdings bezieht sich das Modell auf das Stoffsystem eines anorganischen Salzes mit vorgegebenen Mischungen und Konzentrationen der Nebenkomponten im Bereich einiger ppm.

Févotte [Févotte 2013] schlägt eine Molekularsimulation vor, mit der Adsorptionsenergien berechnet und darauf aufbauend die relative Übersättigung bestimmt wird. Dabei wird insbesondere die Löslichkeit in Anwesenheit von Verunreinigungen genau definiert.

Ein weiteres Adsorptionsmodell nach Sizemore [Sizemore 2009] bezieht sich auf das spiralförmige Wachstum von Kristallen und nimmt an, dass nur dann ein Einfluss der Nebenkompente auf das Kristallwachstum besteht, wenn diese Nebenkompente an die erste Windung einer Spirale adsorbiert.

Die Arbeit von Adawy [Adawy 2015] zeigt, basierend auf einer Beschreibung des Stofftransports, dass der Einbau von Nebenkompenten in einen Proteinkristall abhängig vom gewählten Polymorph und unter diffusionslimitierten Wachstumsbedingungen deutlich reduziert ist.

Wie die Übersicht der Literaturstellen zeigt, existiert bisher kein vollständiges Modell zur Beschreibung der Reinheit von Kristallen. Der Einbau von Nebenkompenten kann mit einem der Adsorptionsmodelle berechnet werden, wenn die Konzentration der Nebenkompente im Bereich einiger ppm liegt. Allerdings ist der Fokus dieser Modelle auf die Modifikation der Kristallform gerichtet an Stelle der Aufreinigung mittels Kristallisation.

Für die Aufreinigung mittels Kristallisation sind sowohl der Stofftransport der Nebenkompente an die Kristalloberfläche als auch der Einbau in den Kristall durch Adsorption von Bedeutung. Hinzu kommt bei höheren Konzentrationen der Nebenkompenten die Möglichkeit, dass ganze Cluster in den Kristall eingebaut werden. Ebenso ist der Einschluss von Mutterlauge durch eine Kombination aus Agglomeration und Kristallwachstum möglich. Da es sich hierbei um zufällige Vorgänge handelt, ist eine mathematische Beschreibung schwierig und bisher nicht bekannt.

Ein Ansatz hierzu sind weitere Forschungen, in denen systematisch der Stofftransport an und die Adsorption von Nebenkompenten auf der Kristalloberfläche im Bereich relevanter Konzentrationen der Nebenkompenten untersucht werden. Der Einschluss von Mutterlauge sollte durch die Wahl der Rührergeometrie und der Rührerdrehzahl, womit Agglomeration und Bruch während der Kristallisation beeinflusst werden, minimiert werden. Für eine genauere Modellvorstellung sollten die Ansätze aus Stofftransport und Agglomeration in einem Modell kombiniert werden.

2.3 Modellentwicklung

Zur Modellierung der Kristallisation wird ein eindimensionales Populationsbilanzmodell mit zugehöriger Massen- und Energiebilanz entwickelt.

Im Modell ist die Löslichkeit nach Gleichung (1) hinterlegt. Die Parameter A_{eq} und B_{eq} werden jeweils an Hand von Messdaten für die Löslichkeit des betreffenden Stoffes im zugehörigen Lösungsmittel nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate bestimmt. Die Anwendung einer Gleichung für die Löslichkeit, welche mit der Schröder-van Laar-Gleichung übereinstimmt, ist ebenso möglich. Allerdings ist die Berechnung der Kombination von Funktionen mit numerischen Methoden komplex, sodass diese Gleichung nicht genutzt wird.

$$c_{eq} = A_{eq} \cdot e^{B_{eq} \cdot T} \quad (1)$$

Für die Massenbilanz gilt Gleichung (2). Die Bilanz beschreibt die Änderung der Konzentration der flüssigen Phase über der Zeit, wobei Vorgänge wie Kristallauflösung und Keimbildung bei der Herleitung vernachlässigt werden. Die Herleitung erfolgt über Gleichung (3), in der die Dichte der Kristalle als konstant gesetzt wird. Das sich ändernde Volumen der Kristalle wird über die Kristallgrößenverteilung q_0 und die Wachstumsrate G beschrieben. Die aus der Herleitung gewonnene Gleichung (2) stimmt mit der Literatur [Codan 2013, Miller 1994, Rohani 2005] überein.

$$\frac{dc_{TC}}{dt} = -3 \frac{\rho_C}{m_{LM}} \int_0^\infty k_V G q_0 x^2 dx \quad (2)$$

$$\dot{m}_G = \rho_C \frac{dV_C}{dt} + V_C \frac{dp_C}{dt} \quad (3)$$

Die Lösung der Massenbilanz ist nur mit Angabe der Wachstumsrate möglich. Diese wird aus der Wachstumskinetik in Abhängigkeit von der aktuell vorliegenden relativen Übersättigung nach Gleichung (4) berechnet. Die Parameter k_G und g werden mittels Experimenten zum isothermen Abbau der Übersättigung bestimmt. Dabei müssen für einen korrekten Parametersatz sowohl der Konzentrationsverlauf als auch die Kristallgrößenverteilung im Vergleich zwischen Versuch und Simulationsergebnis übereinstimmen.

$$G = k_G \left(\frac{c_{TC} - c_{eq}}{c_{eq}} \right)^g \quad (4)$$

Die eindimensionale Populationsbilanz berücksichtigt die Vorgänge Kristallwachstum, Agglomeration und Bruch. Für das Wachstum gilt dabei Gleichung (5) [Randolph 1971]. Die Vorgänge Agglomeration und Bruch werden in der Bilanz additiv ergänzt, wobei jeweils ein Death-Term zur Berechnung der verschwindenden Partikel an einer Stelle der

Größenverteilung und ein Birth- Term für die an anderer Stelle wiederauftauchenden Partikel erforderlich sind. Die Keimbildung wird in dieser Arbeit vernachlässigt, da die Kristallisation bei niedriger relativer Übersättigung und mit Animpfen so betrieben und modelliert wird, dass keine Keimbildung zu erwarten ist [Codan 2013, Mitchell 2011a, Mullin 2001]. Die für diese Annahme limitierende relative Übersättigung beträgt $S = 0,52 \pm 0,55$ und ist das Berechnungsergebnis aus einem polythermen Keimbildungsexperiment mit reinem Vanillin. Die große Abweichung resultiert dabei aus unterschiedlichen Temperaturen, bei denen das Einsetzen der Keimbildung beobachtet wird.

$$\frac{\partial q_0}{\partial t} = - \frac{\partial}{\partial x}(q_0 G) \quad (5)$$

Der Bruch von Partikeln wird mit einer Populationsbilanz nach Gleichung (6) berechnet [Briesen 2008]. Darin müssen die Bruchrate und die Bruchverteilung näher definiert werden. Die Bruchrate wird proportional zur Scherrate angenommen, wobei in der Literatur empirische Modellgleichungen genutzt werden, in denen die Exponenten als Modellparameter aus Experimenten bestimmt werden [Bäbler 2007]. Im Gegensatz dazu wird im vorliegenden Modell Gleichung (7) genutzt, deren Exponenten aus einer Dimensionsanalyse ermittelt sind.

$$\frac{\partial q_0(x,t)}{\partial t} = - r_{Br}(x) q_0(x,t) + \int_x^\infty r_{Br}(y) q_{Br}(x,y) q_0(y,t) dy \quad (6)$$

$$r_{Br} = e^{-2x/x_{max}} \frac{\dot{\gamma}^2 x^2}{v} \quad (7)$$

Die Bruchverteilung wird auf Grund fehlender mechanistischer Modelle als Normalverteilung mit einem Erwartungswert der halben Partikelgröße des zerbrechenden Partikels und einer Abweichung von einem Zehntel der ursprünglichen Partikelgröße bestimmt.

Analog zur Populationsbilanzgleichung für den Bruch der Kristalle gilt mit Gleichung (8) eine weitere Gleichung mit Birth- und Death-Term für die Agglomeration [Briesen 2008, Lindenberg 2008, Lindenberg 2009]. Darin beschreibt der Kollisions-Kernel β , mit welcher Frequenz die Kristalle aufeinandertreffen und in Folge dessen agglomerieren. Der Kollisions-Kernel wird in der Literatur abhängig von der Scherrate und der Kristallgröße nach der Gleichung gemäß Smoluchowski berechnet [Smoluchowski 1917]. Die Bestimmung der Modellparameter hierzu zeigt, dass mit der Gleichung nach Smoluchowski die experimentell bestimmte Partikelgrößenverteilung der Produktkristalle für mehrere Versuche nicht mit dem Simulationsergebnis übereinstimmt. Daher wird die Gleichung nach Smoluchowski in diesem Modell geändert, sodass Gleichung (9) für die Berechnung des Kollisionskernels gilt.

$$\frac{\partial q_0(x,t)}{\partial t} = \frac{x^2}{2} \int_0^x \frac{1}{(x^3 - y^3)^{2/3}} \beta(y, (x^3 - y^3)^{1/3}) q_0(y,t) q_0((x^3 - y^3)^{1/3}, t) dy$$

$$- q_0(x,t) \int_0^\infty \beta(x,y) q_0(y,t) dy \quad (8)$$

$$\beta(x,y) = \frac{\dot{V}}{6 (x + y)^3} \cdot [\mu\text{m}^3 \text{ s}] \quad (9)$$

Da die Partikelgrößenverteilung direkt berechnet wird, muss die Normierungsbedingung zu jedem berechneten Zeitpunkt gelten. Dies wird für die Berechnung von Agglomeration und Bruch sichergestellt, indem die Birth- und Death-Verteilungen mit den Ergebnissen der Gleichungen (10) und (11) für Agglomeration und nach den Gleichungen (12) und (13) für Bruch normiert werden. In Folge dessen sind die Flächen unter zusammengehörenden Birth- und Death-Verteilungen jeweils gleich groß. Die Gleichungen enthalten außerdem die Parameter A_{Agg} , e_{Agg} und A_{Br} , welche aus Experimenten gemäß Abschnitt 4.7 bestimmt werden.

$$N_{\text{BA}} = \sum \left(\frac{x^2}{2} \cdot B_{\text{Agg}} \right) \cdot A_{\text{Agg}} \cdot \left(\frac{n}{n_{\text{ref}}} \right)^{e_{\text{Agg}}} \quad (10)$$

$$N_{\text{DA}} = \sum (q_0 \cdot D_{\text{Agg}}) \cdot A_{\text{Agg}} \cdot \left(\frac{n}{n_{\text{ref}}} \right)^{e_{\text{Agg}}} \quad (11)$$

$$N_{\text{BB}} = \int_0^\infty B_{\text{Br}} dx \cdot A_{\text{Br}} \quad (12)$$

$$N_{\text{DB}} = \int_0^\infty D_{\text{Br}} dx \cdot A_{\text{Br}} \quad (13)$$

Die Energiebilanz umfasst den Energieeintrag durch Rühren, die Wärmeabfuhr über den Mantel und die Kristallisationswärme. Der Energieeintrag durch Rühren wird nach Gleichung (14) berechnet [Zlokarnik 1999], während für die Kristallisationswärme Gleichung (15) gilt. Die Wärmeabfuhr über den Mantel wird aus Gleichung (16) bestimmt, wobei der Wärmedurchgangskoeffizient als Modellparameter in Experimenten nach Abschnitt 4.3 bestimmt wird.

$$\dot{Q}_{\text{St}} = Ne n^3 d_{\text{St}}^5 \rho \quad (14)$$

$$\dot{Q}_G = 3 \Delta_{\text{Cryst}} H \rho_C \int_0^{\infty} k_V G q_0 x^2 dx \quad (15)$$

$$\dot{Q}_K = k_W A (T - T_K) \quad (16)$$

Die Reinheit des erhaltenen Kristallisats wird mit einem Modell zur Diffusion in der flüssigen Phase beschrieben. Dieses Modell wird gewählt, da die Diffusion bei höherer Konzentration der Nebenkomponten für den Einbauvorgang von Bedeutung ist und vergleichsweise einfach über die Messung von Konzentrationen die Bestimmung der Modellparameter ermöglicht. Das Teilmodell basiert auf einer zusätzlichen Massenbilanz für jede Nebenkomponten, die in Gleichung (17) angegeben ist. Die Änderung der Konzentration der Nebenkomponten setzt sich demnach aus einem Diffusions-Anteil (Gleichung (18)) und einem Wachstums-Anteil (Gleichung (19)) zusammen. Der in Gleichung (18) enthaltene Diffusionskoeffizient wird für alle Nebenkomponten mit demselben Wert wie für die Zielkomponente Vanillin angenommen, da diese in ihrer Struktur sehr ähnlich sind. Dementsprechend beträgt der Diffusionskoeffizient für alle Nebenkomponten $D = 8,168 \cdot 10^{-10} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$ [Yui 2013]. Berechnungen mit der Stokes-Einstein-Gleichung ($D = 6,233 \cdot 10^{-10} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$) [Knudsen 1999] und mit der Wilke-Chang-Gleichung ($D = 2,447 \cdot 10^{-9} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$) [Wilke 1955] zeigen, dass der angegebene Messwert in einer realistischen Größenordnung ist. Die Konzentration der Nebenkomponten im Kristall wird aus der Änderung der Konzentration in der flüssigen Phase bestimmt, woraus sich die jeweils kristallisierte Masse ergibt. Der Oberflächen-Formfaktor ist nach Gleichung (20) definiert und wird auf $k_A = 1,75$ gesetzt, da dieser Wert die Form der plättchen- bis stäbchenförmigen Kristalle [Kavuru 2015, Radhakrishnan 2014] gut beschreibt. Die Grenzschichtdicke wird mittels einer Sherwood-Korrelation berechnet, die für den Stofftransport an Partikel in turbulent durchmischten Flüssigkeiten gilt [Logan 2012]. In Gleichung (19) erfolgt die Berechnung analog zur Massenbilanz für die Zielkomponente, wobei für die Bestimmung der Wachstumsrate G nach Gleichung (4) jeweils die Konzentration der Nebenkomponten eingesetzt wird. Die Reinheit wird letztendlich mit Gleichung (21) bestimmt.

$$\frac{dc_{\text{NK},i}}{dt} = \frac{dc_{\text{NK},D,i}}{dt} + \frac{dc_{\text{NK},G,i}}{dt} \quad (17)$$

$$\frac{dc_{\text{NK},D,i}}{dt} = \frac{-D \cdot E_{\text{NK},i} \cdot k_A \cdot \int q_0 \cdot x^2 dx \cdot \rho_S}{m_S} \cdot \frac{c_{\text{NK},i}}{\delta} \quad (18)$$

$$\frac{dc_{NK,G,i}}{dt} = -3 \frac{\rho_C}{m_{LM}} \int_0^{\infty} k_V G q_0 x^2 dx \quad (19)$$

$$k_A = \frac{A_C}{x^2} \quad (20)$$

$$p_u = \frac{m_{CT} + m_l}{m_C} \quad (21)$$

Die Ausbeute wird nach Gleichung (22) berechnet. Die in der Gleichung angegebenen Massen werden jeweils aus der Konzentration oder der zutreffenden Konzentrationsdifferenz und der Masse an Lösungsmittel berechnet.

$$y = \frac{\frac{m_{CT} + m_l}{m_{LT}}}{y_{\max}} \quad (22)$$

Mit dieser Berechnung erfolgt ein Bezug der Ausbeute an Kristallisat auf die Masse, die auf Grund der Löslichkeit bei maximaler Temperaturdifferenz auskristallisieren kann. Die maximale Temperaturspanne ist nach oben auf 40 °C wegen der Bildung einer zweiten flüssigen Phase und nach unten auf 5 °C wegen des Erstarrens der gesamten Mischung begrenzt. Die maximale Ausbeute beträgt somit entsprechend dem Löslichkeitsdiagramm in **Abbildung 4-8** etwa 80 %.

2.4 Diskussion Modelltiefe und Genauigkeit

Wie bereits in der Einleitung aufgezeigt gibt es in der Literatur viele verschiedene Modelle der Kristallisation, die sich unter anderem in ihrer Modelltiefe unterscheiden.

Viele Modelle bilden die Kristallisation mit einer eindimensionalen Populationsbilanz ab, aber es gibt ebenso einige Modelle, in denen zwei oder mehr Dimensionen des Kristalls berücksichtigt werden [Briesen 2009, Buffo 2016, Nayhouse 2013]. Das Maximum an Dimensionen ist in einer sogenannten morphologischen Populationsbilanz [Ma 2008] abgebildet, in der jeder Facette eines Kristalls ein Wachstumsvektor zugeordnet wird, sodass die Vorhersage der Kristallform möglich ist. Die Form einzelner Kristalle wird mittels molekulardynamischer Simulationen vorhergesagt [Elts 2014], mit denen eine noch höhere Modelltiefe erreicht ist. Im Gegensatz dazu kombinieren Prozessmodelle eine Populationsbilanz mit Computational Fluid Dynamics, um so die Durchmischung des Kristallisators genauer nachzuvollziehen [Kougoulos 2005, Liiri 2010].

Zur Auswahl der Modelltiefe ist es wichtig, einerseits alle relevanten Effekte zu beschreiben, andererseits aber auch nur wenige Modellparameter zu benötigen, die experimentell bestimmt werden. Das Modell soll also nicht mehr Daten als die verfügbaren Messdaten vorhersagen. Für die Partikelgrößenverteilung wird nur eine Länge pro Kristall gemessen, obwohl generell die Möglichkeit zur Messung mehrerer Längen eines Kristalls bei einigen Messprinzipien gegeben ist. Weiterhin zeigen die Berechnungsergebnisse in Abschnitt 4.7.2, dass abhängig von der Anzahl gezählter Partikel und der gewählten Anzahl der Größenklassen eine große Messabweichung des Medianwertes vorliegt. Deshalb ist das Ziel der prädiktiven Modellierung zu zeigen, dass die Größenverteilung im Rahmen der Spezifikation für die Formulierung ist.

Die Spezifikation der Formulierung wird zu einem Bereich des Medianwertes der Partikelgrößenverteilung zusammengefasst, der sich innerhalb von 110 – 450 µm (± 30 %) bezüglich einer q_3 -Verteilung befinden sollte. Da die Messung einer Partikelgrößenverteilung mit einem Mikroskop und auch die Simulation eine q_0 -Verteilung ergeben, muss eine Umrechnung nach Gleichung (23) erfolgen. Das Ergebnis der Umrechnung ist in **Abbildung 2-4** für eine Partikelgrößenverteilung angegeben.

$$q_3 = \frac{q_0 \cdot x^3}{\int_0^{\infty} q_0 \cdot x^3 dx} \quad (23)$$

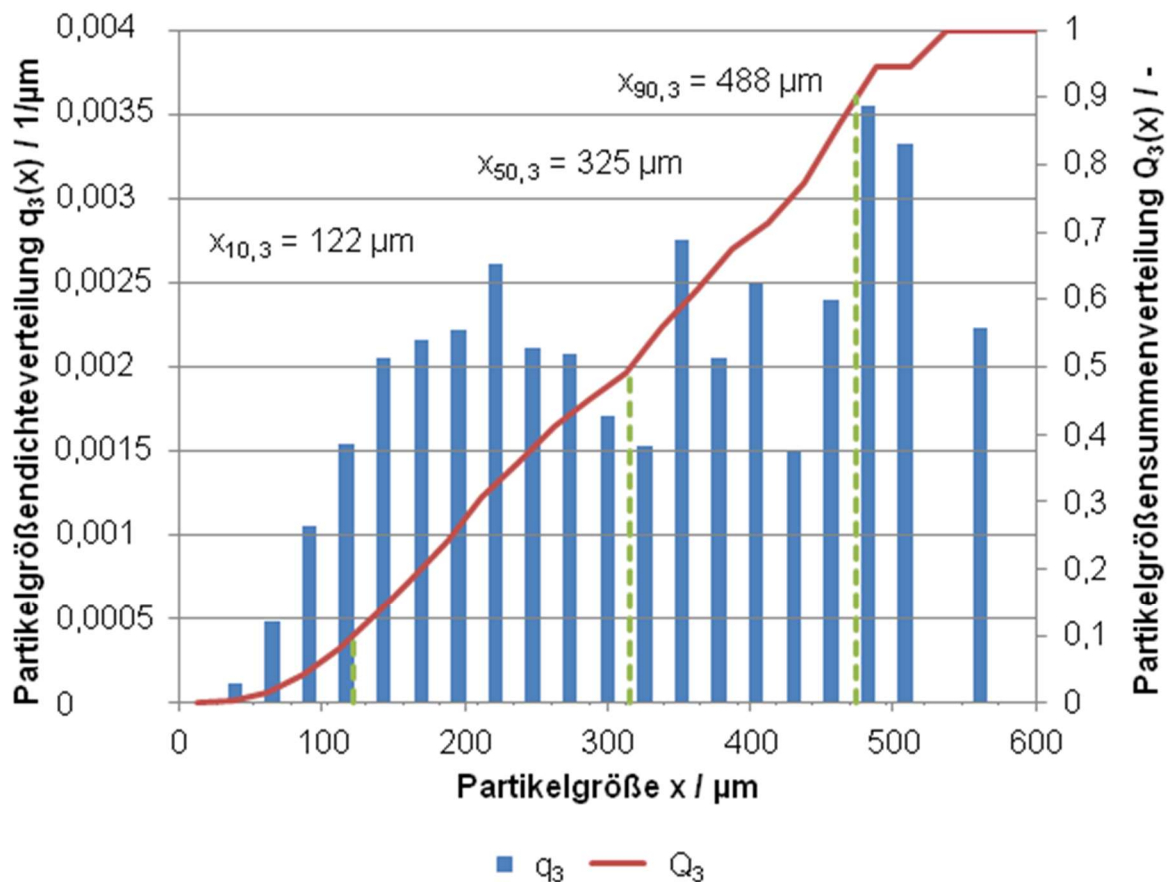


Abbildung 2-4: Spezifikationsbereich für die Partikelgrößenverteilung.

Am Ergebnis der Umrechnung ist zu sehen, dass der Medianwert der Verteilung klar innerhalb des Spezifikationsbereiches liegt. Zur Minimierung von Verlusten wegen Partikelgrößen außerhalb der Spezifikation sollten sich auch $x_{10,3}$ und $x_{90,3}$ innerhalb der Spezifikation befinden.

Die Menge und die Größe der Fein- und Grobanteile variieren in industriellen Prozessen, sodass ein Recycling von Feingut als Impfkristalle und von Grobgut durch Mahlen in der praktischen Anwendung schwierig sind. Wenn keine stabilen Fraktionen an Fein- und Grobgut verfügbar sind ist das Auflösen des Materials und die Rückführung der Lösung in den Feed die einzige Möglichkeit zum Recycling.

2.5 Lösungsmethoden für Populationsbilanzmodelle

Die Modellierung der Kristallisation erfolgt aktuell mit Populationsbilanzmodellen. Diese werden sowohl zur Auslegung und Optimierung von Kristallisationsprozessen [Abbas 2006, Gerstlauer 2002, Holaň 2015] als auch zur Entwicklung von Strategien zur Regelung der Prozesse [Ghadipasha 2015, Nagy 2013, Samad 2013, Su 2015] genutzt. Dabei werden die bei einer Kristallisation auftretenden Phänomene in unterschiedlichem Umfang beschrieben.

Die Populationsbilanzgleichung ist eine partielle Differentialgleichung [Randolph 1971], deren Lösung mittels Laplace-Transformation oder in einigen einfachen Fällen unter Anwendung der Momentenmethode analytisch, ansonsten aber numerisch erfolgt. Hierzu existieren mehrere Klassen von Lösungsmethoden [Ramkrishna 2000], die sich nach **Abbildung 2-5** einteilen lassen.

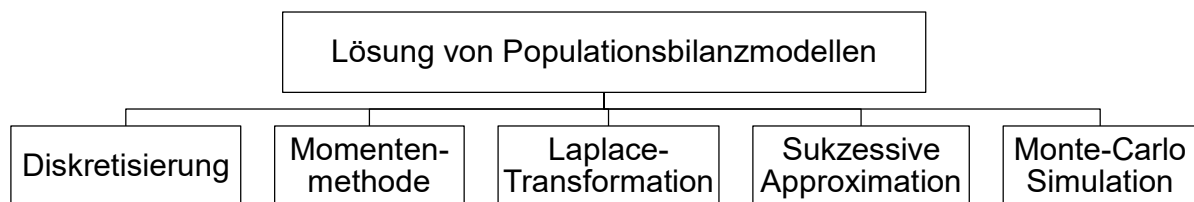


Abbildung 2-5: Einteilung der Lösungsmethoden von Populationsbilanzmodellen.

In der Literatur werden zur Lösung von Populationsbilanzmodellen häufig Diskretisierungsmethoden genutzt, die auch als „Method of Classes“ bezeichnet werden [Bertin 2016, Buffo 2016, Miller 1994]. Diesen Methoden ist gemeinsam, dass der Bereich, über dem die Partikelgrößenverteilung berechnet wird, in eine vorher festzulegende Anzahl an Klassen eingeteilt wird, an deren diskreten Punkten die Lösung der Populationsbilanz direkt bestimmt wird.

Die Methoden unterscheiden sich nach der Berechnung des Gradienten an einer Stützstelle, nach der Verteilung der Stützstellen, und nach der Ordnung des Verfahrens. Die Ordnung ist die Anzahl der Funktionen, mit denen das Integrationsintervall bei der Berechnung des Wertes der nächsten Diskreten multipliziert wird [Finlayson 1999].

Zur Ermöglichung der Auswahl einer Diskretisierungsmethode werden mehrere der verfügbaren Methoden unter Variation der Anzahl an Stützstellen getestet. Dabei liegt der Fokus auf einer geschlossenen Massenbilanz, der Vermeidung numerischer Schwingungen, einer möglichst stabilen Lösung unabhängig von der Anzahl der Stützstellen und einer möglichst kurzen Rechenzeit.

Bei der Anwendung verschiedener Diskretisierungsmethoden ist die Massenbilanz unabhängig von der gewählten Diskretisierungsmethode stets geschlossen, jedoch ergeben

sich deutliche Unterschiede in der Populationsbilanz. Methoden höherer Ordnung zeigen dabei numerische Peaks und Schwingungen, die mit zunehmender Anzahl an Stützstellen abnehmen. Die Schwingungen werden hauptsächlich bei Methoden beobachtet, die keine äquidistante Verteilung der Stützstellen aufweisen wie zum Beispiel orthogonale Kollokationsmethoden. Auf dieser Grundlage wird die Methode "zentrale finite Differenzen 2. Ordnung" ausgewählt. Diese Methode beinhaltet eine äquidistante Verteilung der Stützstellen und weist die wenigsten numerischen Schwingungen und Artefakte in Form von numerischen Peaks auf. Weiterhin wird eine kurze Rechenzeit erreicht und die Normierungsbedingung mit guter Genauigkeit eingehalten.

Eine weitere häufig genutzte Methode zur Lösung von Populationsbilanzmodellen ist die Momentenmethode [Kwon 2014, Mitchell 2011a, Qamar 2008]. Da die Lösung von Populationsbilanzen mit der Momentenmethode mit vergleichsweise geringem numerischen Aufwand verbunden ist, erfolgt der Einsatz insbesondere zur Lösung mehrdimensionaler Populationsbilanzen [Briesen 2006] oder in Kombination mit numerisch aufwendigen Modellen wie Computational Fluid Dynamics [Renze 2014] und Discrete Element Method (DEM). Zur Lösung der Populationsbilanz werden dabei die Momente der Verteilung über der Zeit bilanziert. Dabei wird jedoch keine Information über die Partikelgrößenverteilung bestimmt.

Abhängig von den modellierten Vorgängen wird zwischen der Standard-Momentenmethode und der Quadratur-Momentenmethode unterschieden. Mit der Standard-Momentenmethode können nur Wachstum und Keimbildung berücksichtigt werden, womit das Differentialgleichungssystem direkt numerisch lösbar ist [Marchisio 2003b]. Ebenso ist in diesem Fall die vollständige Rekonstruktion der Partikelgrößenverteilung mit einer iterativen Methode möglich [Qamar 2008].

Sollen weitere Vorgänge wie Agglomeration und Bruch modelliert werden, ergibt sich bei der Aufstellung der Momentenbilanzgleichungen wegen der Integrale in der Populationsbilanz jeweils ein Bezug auf Momente höherer Ordnung und somit ein Satz nicht geschlossener Differentialgleichungen [Marchisio 2003a]. Zur Schließung des Differentialgleichungssystems wird als Schließungsmethode häufig eine Quadraturmethode genutzt [Attarakih 2009, Mesbah 2009, Qamar 2011]. Diese basieren auf einer Gauß-Quadratur, mit der Integrale mit im Vergleich zur interpolatorischen Quadratur hoher numerischer Genauigkeit bestimmt werden können [Hanke-Bourgeois 2009]. Die Bestimmung der für die Gauß-Quadratur erforderlichen Stützstellen und Gewichte ist in der Literatur beschrieben [Freund 2007, Marchisio 2003a].

Die Lösung der Populationsbilanz ist nur dann vollständig, wenn die Größenverteilung aus den berechneten Momenten rekonstruiert werden kann. Zur allgemeinen Rekonstruktion einer Partikelgrößenverteilung aus einer bestimmten Anzahl an Momenten gibt es mehrere numerische Verfahren [Diemer 2002, Lebaz 2016]. Unabhängig von der gewählten numerischen Methode zur Rekonstruktion der Partikelgrößenverteilung aus den Momenten gilt, dass die Rekonstruktion ein numerisch schlecht gestelltes Problem ist. Das bedeutet, dass die Lösung bei geringen Abweichungen der Momente starke Schwankungen aufweist [Diemer 2002, John 2007, Lebaz 2016].

Zum Test der Rekonstruktion einer Verteilung wird nach der Methode der kubischen Spline-Interpolation [John 2007] die zugehörige Rekonstruktionslösung berechnet. Das Ergebnis ist in **Abbildung 2-6** angegeben. Es ist zu sehen, dass deutliche Schwankungen auftreten und der erhaltene Spline die vorgegebene Verteilung nicht wiedergibt.

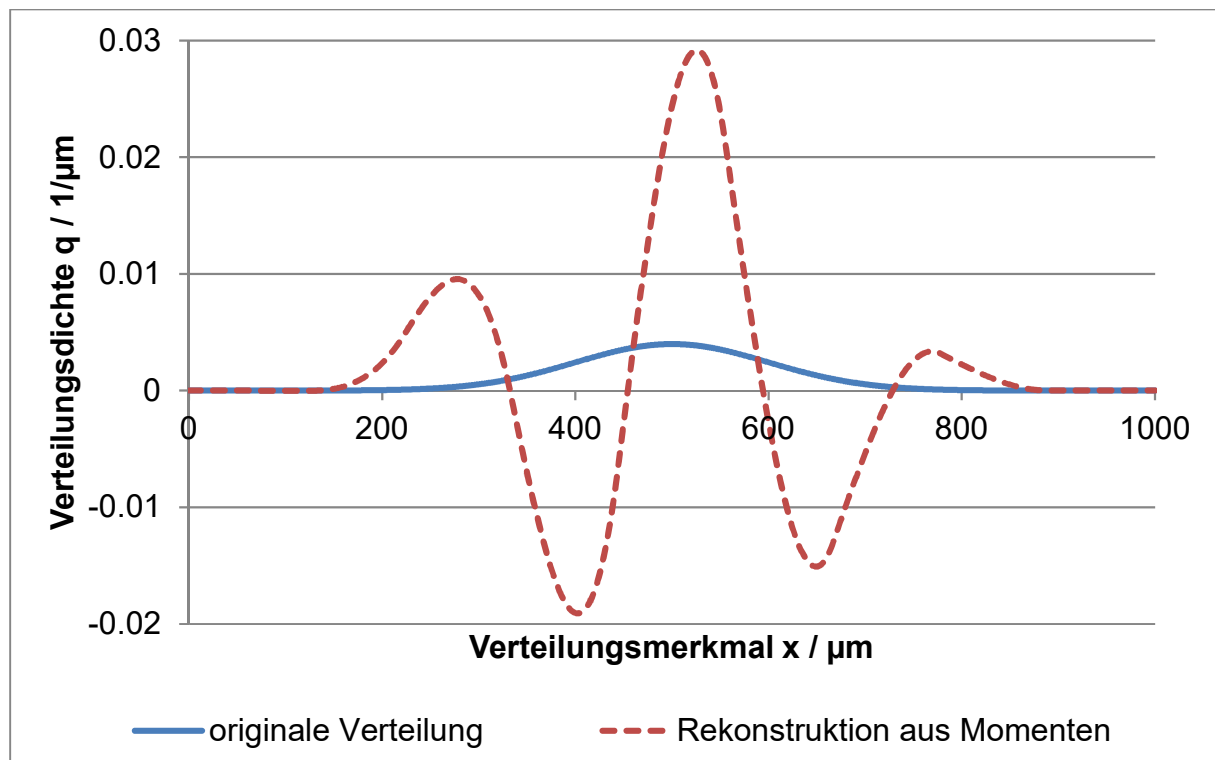


Abbildung 2-6: Ergebnis zur Rekonstruktion einer Normalverteilung aus den Momenten nach der Methode der kubischen Spline-Interpolation.

Das Ergebnis lässt sich durch verschiedene Methoden stabilisieren und somit deutlich genauer an die vorgegebene Verteilung anpassen. Hierzu wird als zusätzliche Bedingung eingeführt, dass alle Funktionswerte des Splines positiv sein müssen. Durch sukzessive Reduktion des Intervalls, auf dem die Rekonstruktion durchgeführt wird, bis zur Breite der vorgegebenen Verteilung kann die Genauigkeit weiter erhöht werden [John 2007].

Mit der Momentenmethode liegt eine Lösungsmethode für Populationsbilanzen vor, deren Lösung sehr einfach und somit schnell berechnet werden kann. Hierbei können mit vertretbarem mathematischem Aufwand auch Effekte wie Agglomeration und Bruch berücksichtigt werden. Im Ergebnis der Simulation wird lediglich ein Satz an Momenten erhalten, von dem aus der Rückschluss auf die tatsächliche Partikelgrößenverteilung nur mit großer numerischer Unsicherheit möglich ist. Insbesondere ist diese Rekonstruktion auf Grund der schlechten Kondition des Problems starken numerischen Schwankungen unterworfen.

Eine Anwendung der Momentenmethode ist nur sinnvoll, wenn die vollständige Partikelgrößenverteilung von untergeordneter Bedeutung ist. Dies ist zum Beispiel bei einem Fokus auf die Durchmischung in einem Kristallisator gegeben.

Da in dieser Arbeit der Fokus auf der Aufreinigung mittels Kristallisation liegt und eine Prozessintegration angestrebt wird, ist die Partikelgrößenverteilung von Bedeutung. Die Diskretisierungsmethode zentrale finite Differenzen zweiter Ordnung ermöglicht im Vergleich zu den Momentenmethoden eine genauere Lösung der Populationsbilanz und wird daher zur Lösung der Populationsbilanz gewählt.

3. Materialien und Methoden

3.1 Allgemeines

Es wurde vorgereinigte Fermentationsbrühe mit der in **Tabelle 3-1** gegebenen Zusammensetzung verwendet. Reinstoffe wurden als Standards von VWR Chemicals gekauft. Hochreines Wasser ist aus einem Arium 611 VF (Sartorius, Göttingen) im Labor verfügbar und hat eine Leitfähigkeit von 0,055 μS .

Tabelle 3-1: Zusammensetzung der vorgereinigten Fermentationsbrühe.

Komponente	Konzentration c_i / mg/g
Vanillin	17.974 ± 0.688
Vanillinsäure	0.028 ± 0.021
Ferulasäure	0.011 ± 0.016
Guaiacol	0.391 ± 0.064
Vanillylalkohol	0.903 ± 0.037

Proben der flüssigen Phase werden mit einer Elite La Chrom HPLC-Anlage mit einem Dioden-Array-Detektor DAD-L 2455 (Hitachi) analysiert. Die Trennung erfolgt auf einer Umkehrphase C18 Säule (Nucleosil 100-5 C18, Macherey-Nagel). Als mobile Phase wird ein Gemisch aus Acetonitril und hochreinem Wasser bei einem pH-Wert von $\text{pH} = 2,5$ mit Gradient eingesetzt. Alle Proben werden vor der Analyse zum Ausschluss von Partikeln durch einen 0,2 μm PTFE-Filter (VWR International GmbH) filtriert und auf unter die Hälfte der Löslichkeit bei Raumtemperatur verdünnt. Die Kalibrierung erfolgt zuvor durch Analyse interner Standards mit einem linearen Regressionskoeffizienten von $R^2 \geq 0,99$.

Die Temperierung der in den Versuchen genutzten Rührkessel erfolgt mit einem Kryostat (Julabo FP 50 MA). Zur Steuerung von Temperaturgradienten wird der Kryostat mit einem Computer verbunden und über die zugehörige Software (Julabo EasyTemp) gesteuert. Während der Kristallisation wird zusätzlich die Temperatur im Rührkessel mit einem Laborthermometer (VWR International GmbH) gemessen.

Die Durchmischung wird durch einen axial fördernden Rührer mit zwei mal vier Rührblättern (Bolender) erzeugt, der von einem Drehmomentmessrührwerk vom Typ ViscoPakt rheo 110 (Hitec Zang) angetrieben wird.

Die Einwaage von Feststoffproben sowie kleinerer Mengen an Lösungsmittel wird mit einer Laborwaage (Sartorius, Genauigkeit $\pm 0,0001$ g) vorgenommen, wohingegen die Einwaage größerer Mengen an Lösungsmittel mit einer Industriewaage (Sartorius, Genauigkeit $\pm 0,01$ g) erfolgt.

Zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung der anfallenden Feststoffproben wird ein Mikroskop vom Typ Axiolab (Hersteller: Zeiss) mit einer Mikroskopkamera (Hersteller: Motic) genutzt. Als Messergebnis werden die Anzahldichtevertelung und die Anzahlsummenverteilung jeweils über dem maximalen Feret-Durchmesser ausgewertet.

3.2 Löslichkeit

Pro Komponente werden 3 Proben mit einem Überschuss an Feststoff vorbereitet und für mindestens 95 Stunden mit einem Thermoschüttler vom Typ MKR-13 (Hettich) in einer isothermen Umgebung equilibriert. Die im Anschluss genommenen Proben werden wie oben beschrieben filtriert, verdünnt und analysiert.

Zur Bestimmung der Löslichkeit in Abhängigkeit vom pH-Wert wird zur Einstellung des pH-Wertes Schwefelsäure oder Natriumhydroxidlösung zu Proben mit einem Überschuss der fest vorliegenden Säure hinzugegeben. Diese Proben werden in einem doppelwandigen Becherglas für mindestens 24 Stunden bei einer Temperatur von 25 °C equilibriert. Vor und nach der Equilibrierung wird jeweils der pH-Wert mittels einer pH-Sonde gemessen. Die Probenahme und Analyse erfolgen wie bereits beschrieben.

3.3 Kristallwachstumskinetik

Der Aufbau des Versuchsstandes mit den Rührkesseln und dem entsprechenden Zubehör ist in **Abbildung 3-1** dargestellt.



Abbildung 3-1: Rührwerkskristallisator, Aufbau zur Messung der Wachstumskinetik von Vanillin aus dem Vanillin-Gemisch.

Zur Untersuchung der Kristallwachstumskinetik wird die Fermentationsbrühe in einem Rotationsverdampfer vom Typ IKA HB 10 mit angeschlossener Vakuumpumpe (vacuubrand PC 3000) vollständig verdampft. Der zurückbleibende Feststoff wird in einem Rührkessel ($V = 2\text{ l}$) bei einer Temperatur von $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Lösungsmittel aufgelöst. Zur Vermeidung der Verdunstung großer Mengen an Lösungsmittel wird die erhaltene Suspension auf $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, bevor das Umpumpen mittels einer Schlauchpumpe (Typ MV-CA4, ismatec) erfolgt. Dabei wird die Suspension zum Ausschluss nicht gelöster Bestandteile auf einen Zellulosefilter ($12 - 25\text{ }\mu\text{m}$) geleitet.

Nach dem Umfüllen erfolgt die Kühlung auf $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, wobei vor dem Animpfen jeweils eine Temperatur von $20,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Kristallisator gemessen wird. Anschließend erfolgt die Zugabe der Impfkristalle, die in einer Suspension in gesättigter Vanillin-Lösung vorliegen. Während des Versuches werden mittels Spritzen und Kanülen (B. Braun Melsungen AG) Proben von etwa 2 mL entnommen, die im Anschluss mit einem $0,2\text{ }\mu\text{m}$ Filter (PTFE, VWR International GmbH) in ein vorbereitetes Probenvial filtriert und dabei direkt verdünnt werden. Danach erfolgt die Analyse mit der bereits beschriebenen HPLC-Analytik.

Sobald alle Proben genommen sind, wird die Mutterlauge mit dem Kristallisat durch das Bodenablassventil auf einen Zellulosefilter ($12 - 25\text{ }\mu\text{m}$) geleitet. Die dabei im Kristallisator verbleibenden Kristalle werden mit dem Filtrat der Mutterlauge ausgespült. Abschließend wird das Kristallisat mit Wasser bei $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ gewaschen und zum Trocknen mitsamt Filter und Trichter bei $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ in den Ofen (Typ VT 5042 EK, Heraeus) gelegt.

Innerhalb einer Laufzeit von 90 Minuten wird die vorgelegte relative Übersättigung vollständig abgebaut, sofern diese ausreichend groß ist. Das Experiment wird mehrmals mit verschiedenen Anfangskonzentrationen wiederholt. Das gesamte Vorgehen inklusive der Stellen, an denen Proben oder Messwerte genommen werden, ist in **Abbildung 3-2** schematisch zusammengefasst.

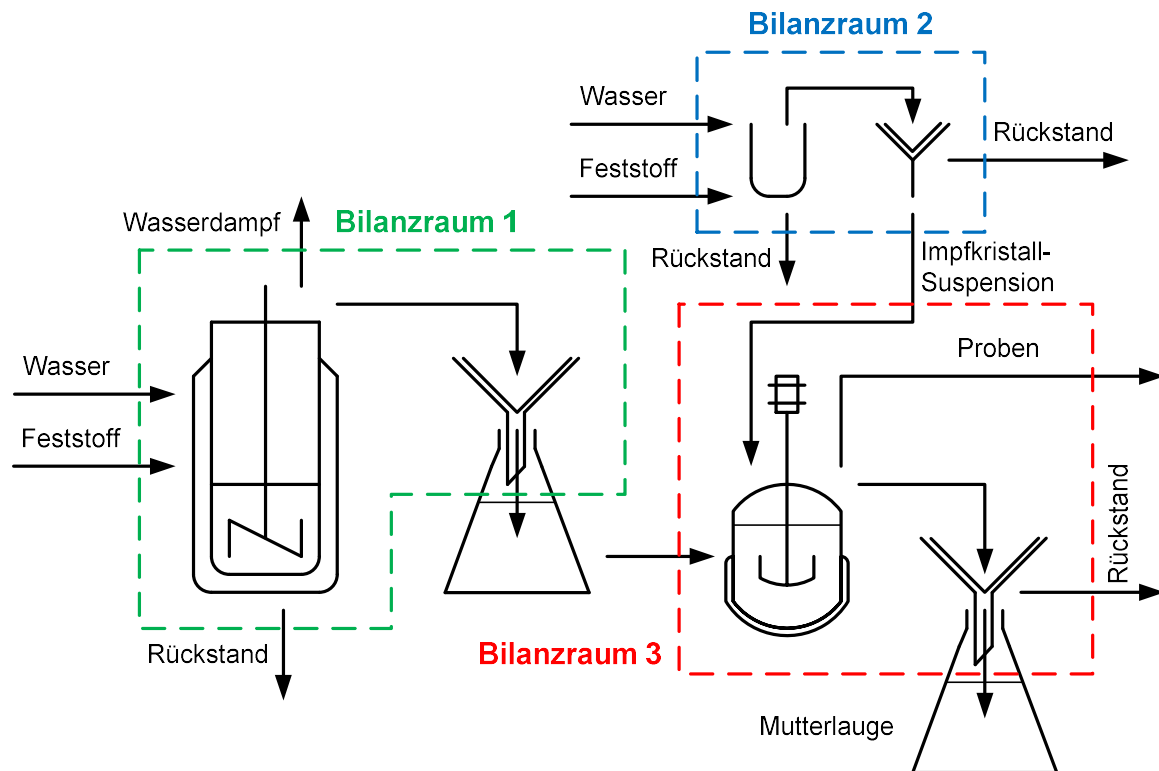


Abbildung 3-2: Massenbilanz zu den Versuchen zur Bestimmung der Wachstumskinetik.

Tabelle 3-2 gibt einen Überblick über alle relevanten Experimente, die zur Bestimmung der Wachstumskinetik durchgeführt werden.

Tabelle 3-2: Übersicht zu den Bedingungen der durchgeführten Experimente zur Bestimmung der Wachstumskinetik.

Experiment Nummer	relative Anfangsübersättigung	Rührerdrehzahl	Impfmasse	Kühlrate
	$S_0 / -$	n / rpm	m_s / g	$\dot{T} / \text{K/min}$
1	0.51	250	0.0516	0
2	0.48	250	0.0414	0
3	0.44	250	0.0348	0
4	0.54	300	0.2287	0
5	0.73	300	0.2836	0
6	0.92	300	0.3427	0
7	0.54	100	0.2011	0
8	0.55	500	0.2108	0
9	0.02	300	0.2253	-0.158
10	0.07	300	0.3484	-0.155
11	0.09	300	0.1429	-0.157
12	0.09	300	0.2066	-0.104
13	0.20	300	0.2245	-0.134

3.4 Keimbildungskinetik

Die Experimente zur Untersuchung der Keimbildung des Systems Vanillin in Wasser werden in einem Rührkessel mit einem Volumen von 0,25 l (Lenz Laborglas) durchgeführt. In den Rührkessel wird über einen Stutzen im Deckel ein Laborthermometer eingebracht.

Analog zu den Versuchen zur Wachstumskinetik wird reines Vanillin bei einer Temperatur von 40 °C aufgelöst. Anschließend wird die entstandene Lösung bis zur Übersättigung gekühlt. Bei den ersten Versuchen wird die übersättigte Lösung langsam mit Temperaturgradienten von 0,05 K/min bis 0,5 K/min weiter gekühlt und dabei die Temperatur beobachtet, bei der die Keimbildung einsetzt. Außerdem wird die Rührerdrehzahl zwischen 150 rpm und 450 rpm variiert. Zur Wahrung der statistischen Sicherheit und Reproduzierbarkeit werden die Versuche nach einem DoE-Plan mehrfach wiederholt.

In weiteren Versuchen wird an Stelle des Rührkessels ein doppelwandiges Becherglas genutzt, welches mit einem Magnetrührer durchmischt und in das eine Ultraschall-Sonde (Bandelin Sonoplus HD2200) getaucht wird. Nachdem durch Kühlen eine zuvor festgelegte Temperatur erreicht ist, bei der eine Übersättigung vorliegt, werden mit der Ultraschall-Sonde

für 3 Sekunden Ultraschall-Pulse aufgegeben. Die anschließende Keimbildung erfolgt innerhalb von einer Minute nach der Aufgabe der Ultraschallpulse, während dieser aus einer klaren Lösung eine vollständig opake Suspension entsteht.

3.5 Aufreinigung

Die Analyse der Reinheit in Proben der Mutterlauge erfolgt mit der oben beschriebenen HPLC-Analytik. Proben des Kristallisats werden zur Analyse in Reinstwasser aufgelöst und nach einer Filtration (0,2 µm PTFE) ebenfalls per HPLC analysiert.

Als weitere Analyse wird für den Zwiebelschalenversuch eine Menge von 2 g des Kristallisats auf ein Filterpapier (12 – 25 µm) gegeben und mit je 8 ml einer Lösung aus Wasser und Ethanol (80:20, v/v) schrittweise aufgelöst. Das Filtrat jedes Schrittes wird aufgefangen, verdünnt und mittels der beschriebenen HPLC-Analytik analysiert.

3.6 Agglomeration und Bruch

In einem temperierten Rührkessel ($V = 2\text{L}$) wird eine gesättigte Lösung von Vanillin in Wasser vorbereitet. Dazu wird die Suspension über Nacht zum Auflösen der Kristalle mittels des Kryostats auf 30 °C erwärmt, anschließend auf 20 °C abgekühlt und die Einstellung des Gleichgewichts abgewartet. Die erhaltene Suspension wird mit einer Schlauchpumpe (Typ MV-CA4, ismatec) auf einen Zellulosefilter mit einem Porendurchmesser von 12-25 µm gefördert, sodass ungelöste Partikel vom weiteren Versuch ausgeschlossen sind. Die so erhaltene gesättigte Lösung wird in einen weiteren Rührkessel ($V = 1\text{L}$), welcher ebenfalls mit einem Kryostat auf 20 °C temperiert ist, gefüllt.

Bei laufendem Rührwerk werden durch eine Öffnung im Deckel die zuvor vermessenen Partikel des jeweiligen Aufgabegutes zugegeben und gleichzeitig die Zeitnahme gestartet. Während des Versuchs werden Proben mit einer Spritze ($V = 20\text{ mL}$, Braun) gezogen. Zum beenden des Versuchs nach 3 Stunden wird der Rührer abgestellt und der Inhalt des Rührkessels filtriert (12-25 µm).

Das für die Versuche genutzte Vanillin (Sigma Aldrich, Reinheit > 99 %) wird ohne weitere Vorbehandlung verwendet. Damit wird angenommen, dass die Nebenkompenten die Vorgänge Agglomeration und Bruch nur geringfügig beeinflussen. Zur Erzeugung des jeweiligen Aufgabegutes wird eine Siebung im Siebturm (FRITSCH analysette Type 03.002) durchgeführt. Die erhaltenen Siebfraktionen werden so miteinander gemischt, dass eine Fraktion an Grobgut und eine Fraktion an Feingut erhalten wird. In **Abbildung 3-3** sind das

Ergebnis der Siebung und die anschließende Fraktionierung dargestellt. Bei den folgenden Versuchen wird das Grobgut für Bruchversuche bei hoher Drehzahl genutzt, während das Feingut für Agglomerationsversuche bei niedriger Drehzahl verwendet wird.

Ein Übersicht der hierzu durchgeführten Experimente ist in **Tabelle 3-3** gegeben.

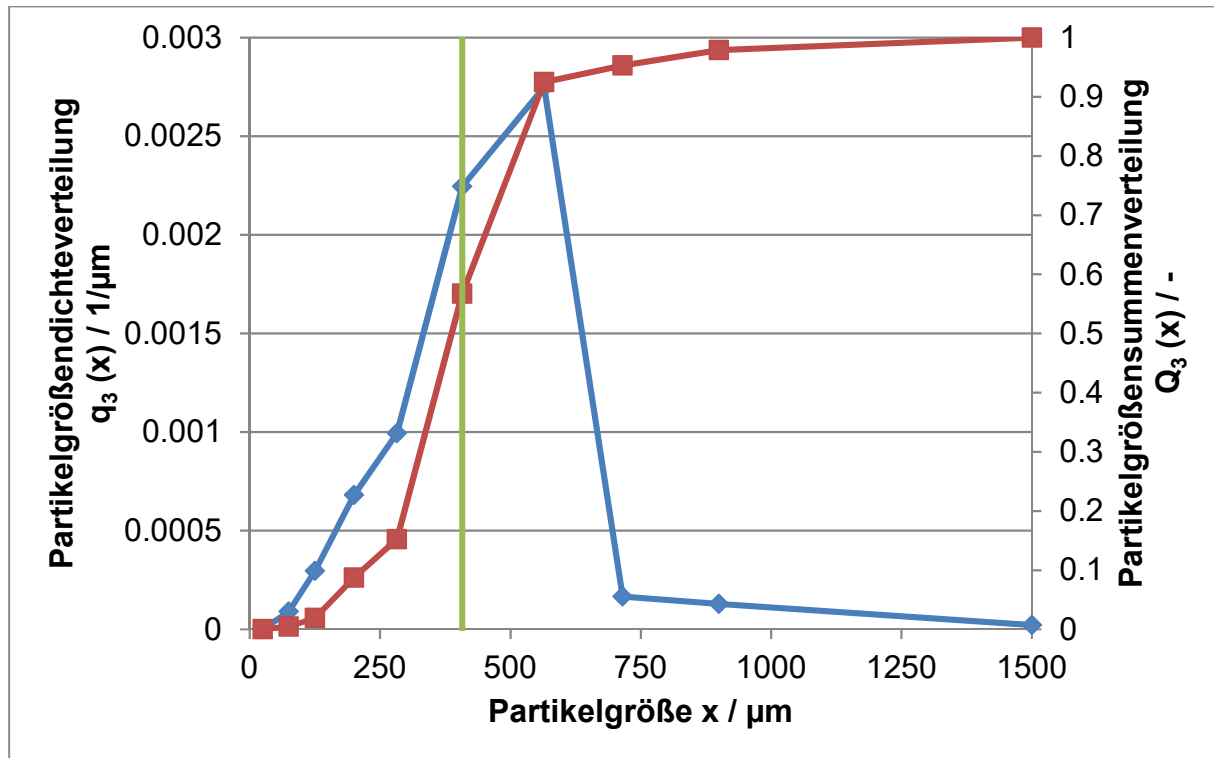


Abbildung 3-3: Ergebnis der Siebanalyse und Fraktionierung in Fein- und Grobgut.

Tabelle 3-3: Übersicht der zu Agglomeration und Bruch durchgeführten Experimente.

Rührerdrehzahl	Zeit	Partikelkonzentration
n / rpm	t / h	$c_P / \text{g/l}$
50	1	2
100	1 / 3	4
150	3	4
250	3	3.5
400	3	2
500	3	4
600	3	2
600	3	6

4. Modellparameterbestimmung

Die Bestimmung der Modellparameter erfolgt entsprechend einer festen Reihenfolge beginnend mit der Fluidodynamik, woran sich die Wärmeübertragung, das Gleichgewicht und die Kinetik anschließen. Dabei wird das Modell in seine einzelnen Teile untergliedert, welche jeweils getrennt betrachtet werden. Dieses Vorgehen bietet den Vorteil, dass die Parameter eines der Teilmodelle unabhängig von anderen Parametern bestimmt werden.

Zur Beschreibung der Fluidodynamik der Laborapparatur wird im Modell ein ideal durchmischter Rührkessel angenommen. Bei einer realen Anlage muss dagegen sowohl für die Anlage als auch für das eigentliche System die Fluidodynamik in Form von zum Beispiel einer axialen Dispersion bestimmt werden. Da während des Betriebs keine Zudosierungen erfolgen, besteht kein Einfluss der Anlagenperipherie auf die Abläufe im Rührkessel. Die Mischgüte im Rührkessel muss betrachtet werden, wenn eine Skalierung erfolgen soll. Dies ist experimentell mittels Tracer-Experimenten, bei denen die Zeit bis zur vollständigen Vermischung mit Hilfe von zum Beispiel LASER-induzierter Fluoreszenz [Bulnes-Abundis 2013] gemessen wird, oder mit Hilfe einer Tomographie [Carletti 2016, Lassaigne 2016, Lassaigne 2016, Silva 2016] möglich. Eine Modellierung der Mischgüte ist entweder über die Berücksichtigung des Segregationsgrades oder mittels Computational Fluid Dynamics möglich, wobei letzteres in der Literatur häufig mit einem Populationsbilanzmodell kombiniert wird [Ashraf Ali 2015, Liiri 2010, Metzger 2016]. Diese Ansätze wären in die Modellierung zu integrieren, falls eine Skalierung des Apparates untersucht werden soll.

Die weiteren Teilmodelle mit der zugehörigen Bestimmung der Modellparameter werden in den nachfolgenden Abschnitten ausführlich dargestellt. Eine zusammenfassende Übersicht ist in **Abbildung 4-1** zu finden. Darin sind die jeweils zu bestimmenden Parameter fett-kursiv hervorgehoben und das Vorgehen zur Bestimmung der Parameter ist schematisch dargestellt.

BilanzgleichungenPopulationsbilanz
(Schritte 5 – 7)

$$\frac{\partial q_0}{\partial t} = -G \frac{\partial q_0}{\partial x} - r_{Br} \cdot q_0 + \int_x^\infty r_{Br} \cdot q_{Br} \cdot q_0 \, dy - q_0 \int_0^\infty \beta \cdot q_0(y, t) \, dy$$

Massenbilanz
(Schritt 5)

$$\frac{dc}{dt} = \frac{-3 \rho_C}{m_{LM}} \cdot k_V \cdot G \cdot \int_0^\infty q_0 \cdot x^2 \, dx + \frac{x^2}{2} \cdot \int_0^x \frac{1}{(x^3 - y^3)^{2/3}} \cdot \beta(y, (x^3 - y^3)^{1/3}) \cdot q_0(y, t) \cdot q_0((x^3 - y^3)^{2/3}, t) \, dy$$

Energiebilanz
(Schritt 4)

$$\frac{dT}{dt} = \frac{\dot{Q}_K + \dot{Q}_C^0 + \dot{Q}_{St}^0}{c_{pLM} \cdot (m_{LM} + c \cdot m_{LM}) + c_{pC} \cdot (m_S + (c_{ini} - c) \cdot m_{LM})}$$

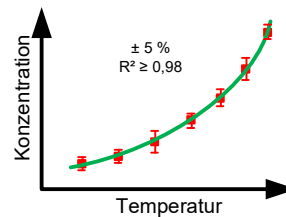
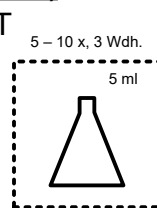
Reinheit
(Schritt 8)

$$pu = \frac{(c_{ini} - c) \cdot m_{LM} + m_i}{(c_{ini} - c) \cdot m_{LM} + m_i + m_{NK}}$$

Modellgleichung	Versuchsaufbau	Parameterbestimmung
1. Anlage	Kein Einfluss der Anlagenperipherie auf den Rührkessel.	
2. Axiale Dispersion	Die Mischgüte im Rührkessel muss für die Skalierung separat mit Tracer-Experimenten betrachtet werden (s. 9.).	

3. Gleichgewicht (Löslichkeit)

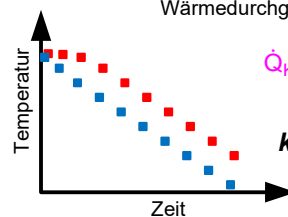
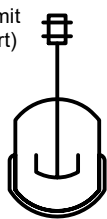
$$C_{eq} = A_{eq} e^{B_{eq} \cdot T}$$

Isotherme Temperierung im
Thermoschüttler, Probenahme
mit vortemperierten Spritzen /
Kanülen / Filtern, HPLC-Analytik

- Interpolation der Messdaten nach Methode der kleinsten Fehlerquadrate
- Keine Messung der Partikelgrößenverteilung, da das Gleichgewicht unabhängig von der Partikelgröße ist

⇒ Parameter A_{eq} , B_{eq} **4. Wärmeübertragung (Mantel)**

$$\dot{Q}_K = k_W \cdot A (T_{int} - T_M)$$

Rührkessel (1 l) mit
Mantel (temperiert)Messung des Temperaturverlaufs bei
konstanter Kühlrate und Berechnung des
Wärmedurchgangskoeffizienten mit

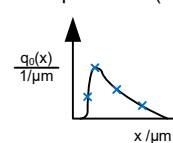
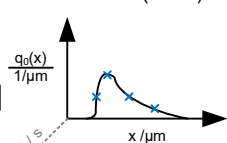
$$\dot{Q}_K = m_{LM} \cdot c_{pLM} \cdot \frac{T_{ini} - T_{fin}}{t_{fin} - t_{ini}}$$

$$k_W = \frac{\dot{Q}_K}{A \cdot (T_{int} - T_M)}$$

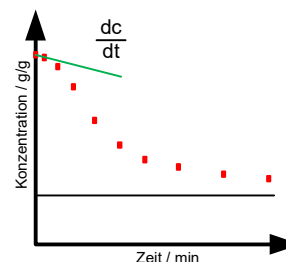
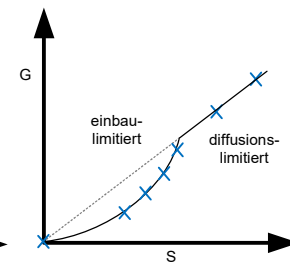
Einstellung verschiedener
Kühlprofile und Vergleich des
Temperaturprofils aus
Simulation und ExperimentKristallisationswärme: 0 (Annahme),
bei $\dot{T} > 0,1 \text{ K/min} \rightarrow \dot{Q}_C / \dot{Q}_K < 5 \%$
Energieeintrag durch Rührer: 0
(nicht messbar)**5. Wachstumskinetik**

$$G = k_G S^g$$

$$S := \frac{C - C_{eq}}{C_{eq}}$$

Partikelgrößenverteilung
Impfkristalle ($t = 0$)Partikelgrößenverteilung
Kristallinat (Ende)

→ online-Messtechnik!

- Analytisch mit umgestellter
Massenbilanz (Startwert):

$$G = \frac{m_{LM}}{3 \rho_C \cdot k_V} \cdot \frac{dc}{dt} \cdot \int_0^\infty q_0 \cdot x^2 \, dx$$

Isothermer Rührkessel (1 l) mit Mantel (temperiert),
Probenahme mit Spritze / Kanüle / Filter, HPLC-Analytik,
Messung der Partikelgrößenverteilung mittels Mikroskopund Interpolation des Ergebnisses nach Methode der
kleinsten Fehlerquadrate
- Modellbasiert nach Methode der kleinsten Fehlerquadrate
mit Estimation routine (Anpassung an gemessenen
Konzentrationsverlauf)

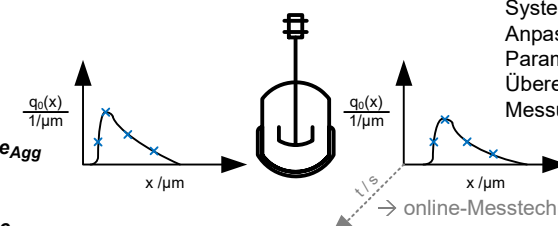
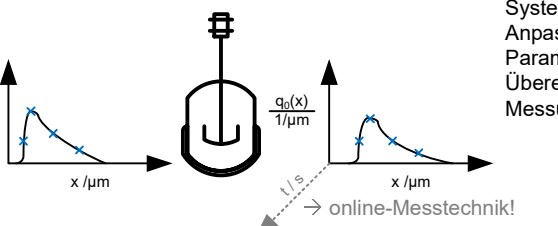
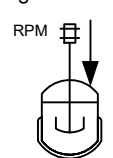
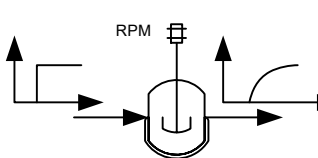
Modellgleichung	Versuchsaufbau	Parameterbestimmung
6. Agglomeration		
$\beta(x,y) = \frac{1}{6} \cdot \frac{\dot{\gamma}}{(x+y)^3}$ $\dot{\gamma} = 2\pi \cdot n$ $N_{BA} = \sum \left(\frac{x^2}{2} \cdot B_{Agg} \right) \cdot A_{Agg} \cdot \left(\frac{n}{n_{ref}} \right)^{e_{Agg}}$ $N_{DA} = \sum (q_0 \cdot D_{Agg}) \cdot A_{Agg} \cdot \left(\frac{n}{n_{ref}} \right)^{e_{Agg}}$	 <p>Isothermer Rührkessel (1l) mit gesättigter Suspension, Probenahme mit Spritze und Filter, Messung der Partikelgrößenverteilung mittels Mikroskop</p>	<p>Systematische Anpassung der Parameter bis zur Übereinstimmung von Messung und Simulation</p>
7. Bruch		
$r_{Br} = e^{\left(\frac{-2x}{x_{max}} \right)} \cdot \frac{\dot{\gamma}^2 \cdot x^2}{v}$ $q_{Br} = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \frac{y}{10}} \cdot \exp \left(\frac{-\left(x - \frac{y}{2} \right)^2}{\left(2 \cdot \frac{y}{10} \right)^2} \right)$ $N_{BB} = \int_0^\infty B_{Br} dx \cdot A_{Br} \quad N_{DB} = \int_0^\infty D_{Br} dx \cdot A_{Br}$	 <p>Isothermer Rührkessel (1l) mit gesättigter Suspension, Probenahme mit Spritze und Filter, Messung der Partikelgrößenverteilung mittels Mikroskop</p>	<p>Systematische Anpassung des Parameters bis zur Übereinstimmung von Messung und Simulation</p>
8. Reinheit		
$\frac{dc_{NK,i}}{dt} = \frac{-D \cdot E_{NK,i} \cdot k_A \cdot \int q_0 \cdot x^2 dx \cdot \rho_S}{m_S} \cdot \frac{c_{NK,i}}{\delta}$ <p>Isothermer Rührkessel (1 l) mit Mantel (temperiert), Probenahme mit Spritze / Kanüle / Filter, HPLC-Analytik</p>	<p>Messung der Nebenkomponenten-Konzentrationen erfolgt mit den Experimenten zur Wachstumskinetik</p>	<p>Modellbasiert nach Methode der kleinsten Fehlerquadrate mit Estimation routine (Anpassung an gemessenen Konzentrationsverlauf)</p>
9. Scale-up (Anlage und Axiale Dispersion)		
<p>Batch-Rührkessel: Messung der Mischzeit bei Aufgabe eines Farbtacers zur Bewertung der Vermischung</p> 	<p>Kontinuierlicher Rührkessel: Messung der Verweilzeitverteilung durch Aufgabe eines Tracers</p> 	<p>Modellierung: Durch Diskretisierung des (phys.) Raumes</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Im Rührkessel: CFD ➤ Im Rohr: Axiales Dispersionsmodell, für jedes Diskret muss eine Populationsbilanz gelöst werden → Momentenmethode

Abbildung 4-1: Übersicht zur Modellparameterbestimmung.

4.1 Fluidodynamik

Wie bereits beschrieben ist zur Fluidodynamik kein Modellparameter zu bestimmen, da ein ideal durchmischter Rührkessel angenommen wird. Diese Annahme muss jedoch experimentell überprüft werden. Hierzu werden Tracer-Versuche durchgeführt, bei denen ein Aceton-Wasser-Gemisch mit einem Gehalt an Aceton von 1 % (vol.) kontinuierlich durch den Rührkessel gefördert wird.

Der zugehörige Versuchsaufbau ist in **Abbildung 4-2** zu sehen. Aus dem jeweiligen Feedtank mit einem maximalen Füllvolumen von 10 l wird mit einer Zahnradschlepppumpe (ismatec, Modell ISM901B) die jeweilige Flüssigkeit in den Rührkessel mit einem Nennvolumen von 1 l (Lenz Laborglas) gefördert. Da die Flüssigkeit nicht durch den zweiten Detektor von allein abfließt und sich in diesem Fall auch kein konstanter Füllstand einstellen lässt, wird eine zweite baugleiche Pumpe zur Förderung aus dem Rührkessel verwendet. Aus dem gleichen Grund muss sich der Behälter für den Abfall oberhalb des Füllstandes des Rührkessels befinden.

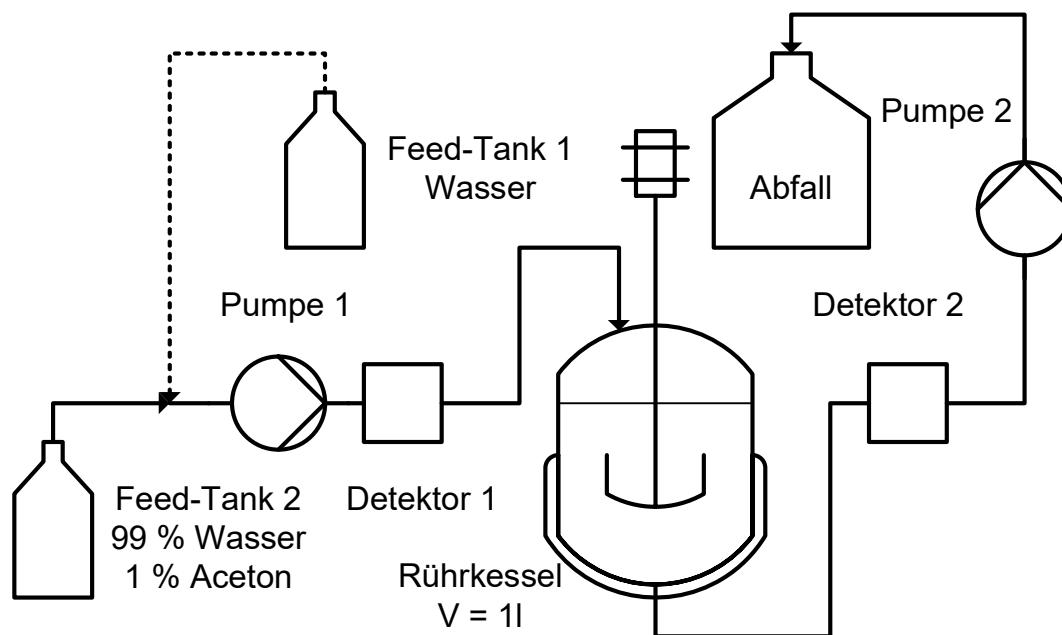


Abbildung 4-2: Aufbau des Versuchszustandes zur Vermessung der Fluidodynamik.

Die Anlage wird vor Beginn des jeweiligen Versuches mit Wasser vollständig gefüllt. Hierbei wird darauf geachtet, dass keine Luftblasen in der Leitung verbleiben, da diese das Signal des Detektors stören würden. Anschließend wird der Füllstand des Rührkessels so eingestellt, dass der Rührkessel mit etwa 850 ml Flüssigkeit gefüllt ist. Dies entspricht etwa dem Füllstand, der bei den nachfolgenden Versuchen ebenfalls genutzt wird. Da die Aufgabe eines Peaks zu einer sehr starken Verdünnung und somit einem schwierig zu detektierenden Signal führen würde, wird mit dem Versuch jeweils die Sprungantwort des Systems aufgenommen. Dementsprechend wird für einen Versuch der Feedbehälter gewechselt und die Anlage mit dem Tracer beaufschlagt.

Das zu messende Signal kann theoretisch aus einer Massenbilanz berechnet werden. Hierfür gilt, wie einfach hergeleitet werden kann, Gleichung (24). Darin ist \tilde{c} die dimensionslose Konzentration (Gleichung (25)) und θ die dimensionslose Zeit (Gleichung (26)).

$$\frac{d\tilde{c}}{dt} = (1 - \tilde{c}) \cdot \frac{1}{\theta} \quad (24)$$

$$\tilde{c} = \frac{c}{c_F} \quad (25)$$

$$\theta = \frac{t}{T} \quad (26)$$

Um die Fluidodynamik des Rührkessels vollständig zu beschreiben, werden sowohl der Volumenstrom als auch die Rührerdrehzahl systematisch variiert. Hierbei wird ein Vorgehen nach Design of Experiments genutzt. Dementsprechend wird der Center Point dreifach wiederholt, wodurch die Reproduzierbarkeit der Messungen bestätigt wird. Alle anderen Versuche werden jeweils nur einmal durchgeführt. Eine Übersicht über den Versuchsplan gibt **Tabelle 4-1**.

Tabelle 4-1: Versuchsplan zur Untersuchung der Fluidodynamik.

		Rührerdrehzahl		
		100 rpm	250 rpm	500 rpm
Volumenstrom	53 $\frac{\text{ml}}{\text{min}}$	1x	-	1x
	110 $\frac{\text{ml}}{\text{min}}$	-	3x	-
	160 $\frac{\text{ml}}{\text{min}}$	1x	-	1x

Zur Bewertung der experimentellen Ergebnisse werden diese in die dimensionslose Form umgerechnet und mit der theoretischen Lösung der Massenbilanz in Gleichung (24) verglichen. Wie **Abbildung 4-3** zeigt, stimmen die Verläufe aus Experiment und Berechnung mit guter Genauigkeit überein. Somit ist für alle untersuchten Rührerdrehzahlen und Volumenströme eine ideale Durchmischung des Rührkessels gegeben und die ursprüngliche Annahme im Modell zutreffend.

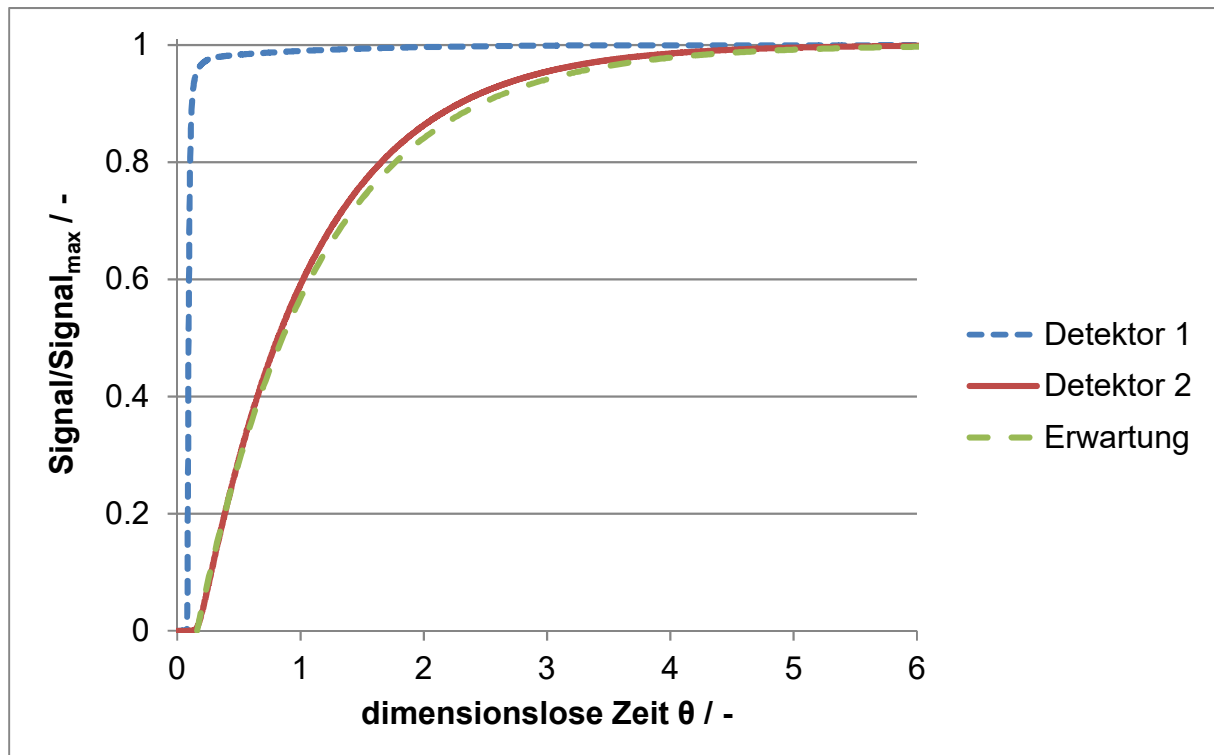


Abbildung 4-3: Messergebnis der Versuche zur Fluidodynamik und Vergleich mit der theoretischen Lösung der Massenbilanz.

Bei einer Übertragung auf einen kontinuierlichen Betrieb des Rührkessels wäre das Modell so zu erweitern, dass die gemessene Verweilzeitverteilung inklusive der vorhandenen Effekte, die zu Abweichungen vom idealen Verlauf führen, berücksichtigt wird. Alternativ ist die Berechnung der Fluidodynamik in einem Rührkessel mittels Computational Fluid Dynamics möglich, wie es in verschiedenen Arbeiten dokumentiert ist [Falk 2011, Kougoulos 2005, Liiri 2010].

4.2 Löslichkeit

Die Löslichkeit ist die Gleichgewichtskonzentration eines Stoffes, die sich bei einer bestimmten Temperatur im jeweiligen Lösungsmittel einstellt [Atkins 2006]. Lösungen, bei denen die Konzentration der Löslichkeit gleich ist, werden als gesättigt bezeichnet. Dementsprechend werden höher konzentrierte Lösungen als übersättigt benannt, wohingegen niedriger konzentrierte Lösungen untersättigt genannt werden. Die Triebkraft jedes thermischen Trennprozesses ist eine Differenz des chemischen Potentials. Diese Differenz kann bei einer Kristallisation zum Beispiel durch Kühlung oder Verdampfung des Lösungsmittels erzeugt werden, führt aber immer zu einer Übersättigung der Lösung.

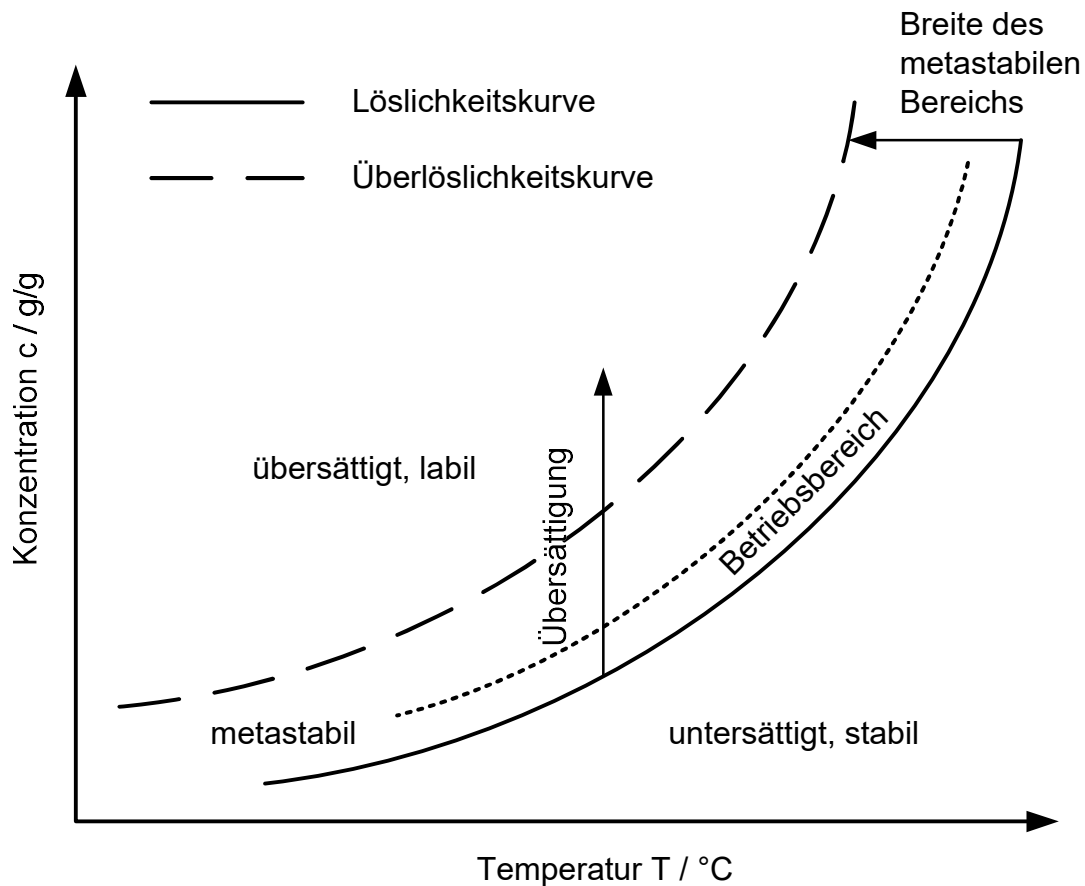


Abbildung 4-4: Allgemeines Löslichkeitsdiagramm zur Veranschaulichung der Begriffe Übersättigung und metastabiler Bereich.

Zur Veranschaulichung des Zusammenhangs der beschriebenen Größen ist die schematische Darstellung eines Löslichkeitsdiagramms in **Abbildung 4-4** gegeben. Unterhalb der Löslichkeitskurve ist die Lösung stabil, was bedeutet, dass bei weiterer Zugabe der gelösten Komponente keine Festkörper ausgebildet werden. Oberhalb der Löslichkeitskurve liegt der metastabile Bereich. Innerhalb dieses Bereichs werden keine Kristalle aus der Lösung gebildet. Werden allerdings Impfkristalle zu einer metastabilen Lösung hinzugegeben, werden diese Kristalle wachsen. Daher ist der metastabile Bereich für die Durchführung einer Kristallisation optimal [Schwister 2010].

Die Bestimmung des Betriebsbereiches erfolgt näherungsweise in Experimenten zur Keimbildung von Vanillin in Abschnitt 4.6 und exakt mit der Bestimmung der Wachstumskinetik in Abschnitt 4.4.

4.2.1 Literaturübersicht

Da die Kristallisation ein sehr selektives Trennverfahren [Beckmann 2013b] ist, werden als Produkt möglichst reine Kristalle angestrebt. Dementsprechend sollte nur die Zielkomponente auskristallisieren, während alle Nebenkomponten in Lösung bleiben. Um dies sicherzustellen, sollte, wie in **Abbildung 4-5** gezeigt, für alle Nebenkomponten eine kleine Sicherheitsmarge eingehalten werden. Dazu wird die Wahl der Endtemperatur einer Kühlungskristallisation so eingeschränkt, dass alle Nebenkomponten in Lösung bleiben. Damit ist jedoch die Ausbeute an Zielkomponente im Vergleich zu einer Reinstoffkristallisation, bei der im Rahmen der technischen Möglichkeiten beliebig weit gekühlt werden kann, deutlich reduziert.

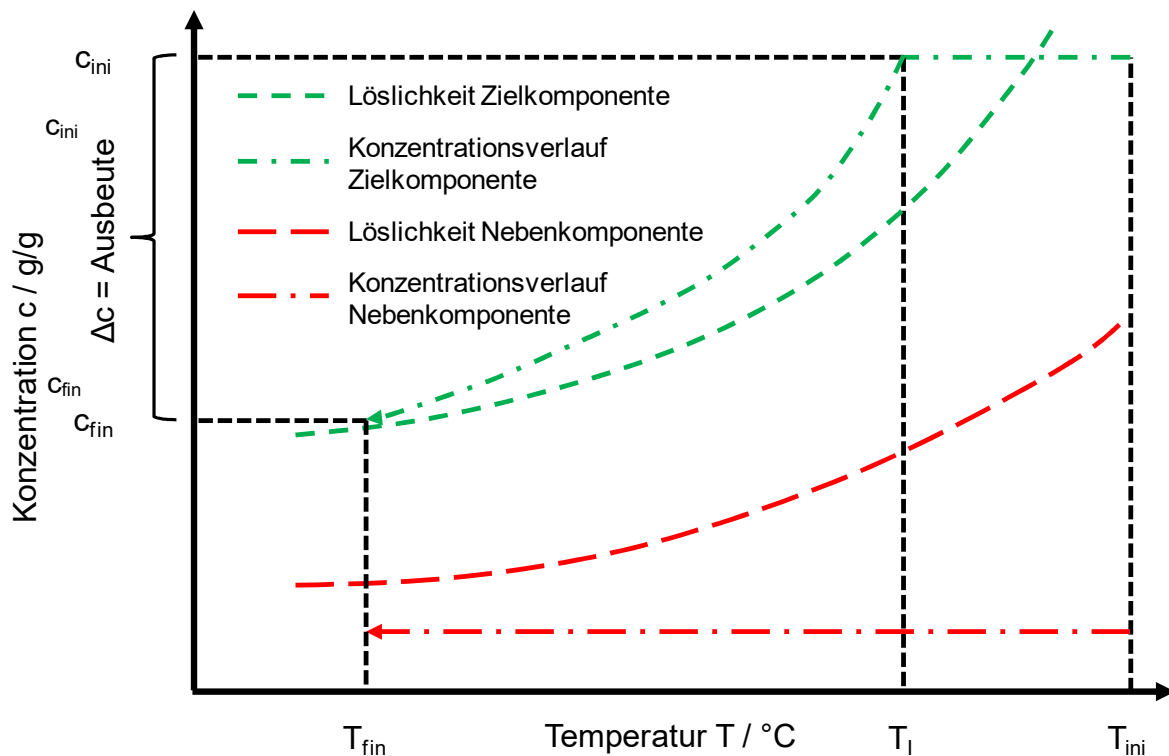


Abbildung 4-5: Trennbarkeit eines Gemisches durch Kristallisation.

Eine genauere Abschätzung zur Trennbarkeit eines Gemisches durch Kristallisation ergibt sich an Hand von Dreieckdiagrammen. Die Grundlagen dieser Theorie wurden ursprünglich zur Beschreibung der Trennung von Enantiomeren entwickelt und sind ausführlich in [Jacques 1991] dargestellt. Ein Vergleich der Theorie für Enantiomere mit der Beschreibung für ähnliche Ziel- und Nebenkomponten in **Abbildung 4-6** zeigt, dass sich die Theorie sehr gut auf ähnliche Ziel- und Nebenkomponten übertragen lässt. Demnach weisen Enantiomere stets die gleiche Schmelztemperatur und Löslichkeit auf, sodass sowohl das

Dreieckdiagramm als auch das Phasendiagramm immer symmetrisch sind [Lorenz 2014, Ströhlein 2003]. Im Gegensatz dazu gilt dieser Zusammenhang für chemisch unterschiedliche Stoffe nicht, weshalb beide Diagramme in diesem Fall asymmetrisch sind. Allerdings kann unter der Annahme eines idealen Löslichkeitsverhaltens aus der Kenntnis der Reinstofflöslichkeiten eine Abschätzung für den eutektischen Punkt getroffen werden. Ideales Löslichkeitsverhalten bedeutet dabei, dass die Löslichkeit einer Komponente durch die Zugabe einer zweiten Komponente nicht verändert wird.

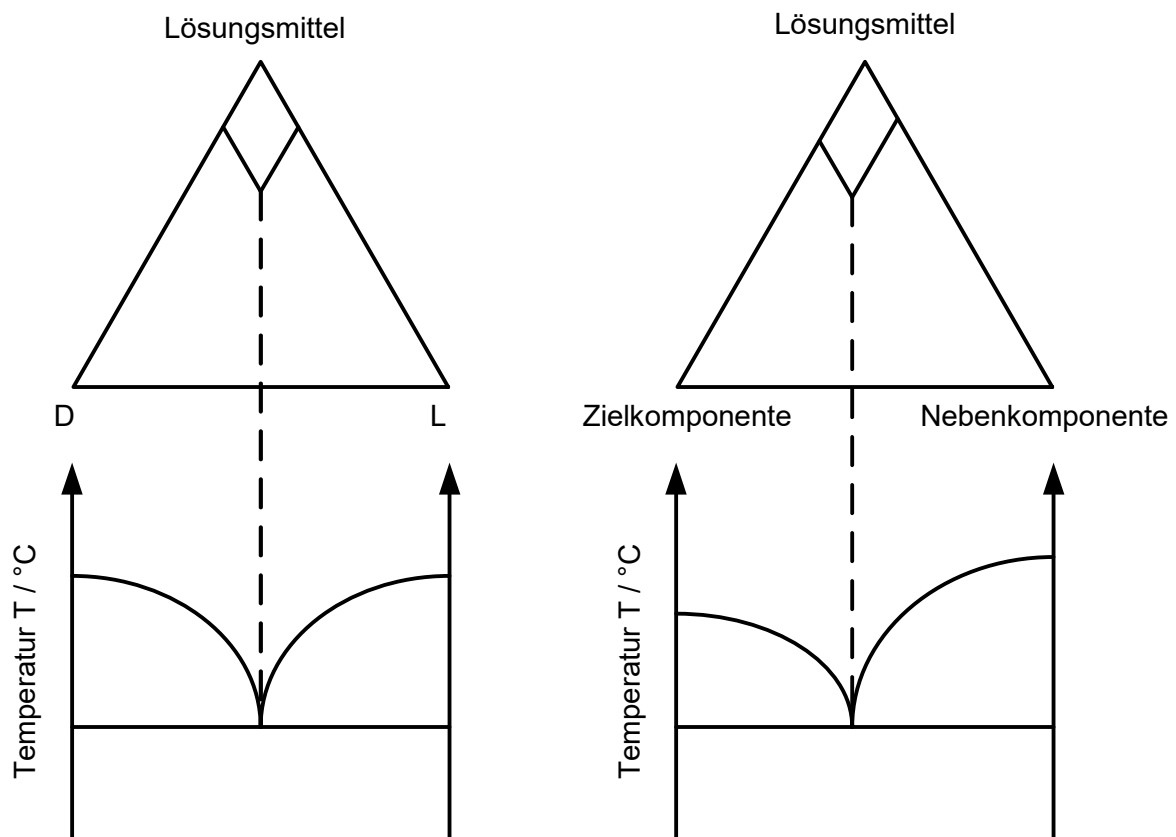


Abbildung 4-6: Vergleich der Theorien zur Löslichkeit von Enantiomeren und von Gemischen.

Die Messung der Löslichkeit kann entweder isotherm oder polytherm erfolgen [Lorenz 2013a].

Bei den isothermen Methoden werden bei einer konstanten Temperatur entweder sukzessive kleine Mengen der festen oder der flüssigen Phase zugegeben (Zugabemethode), bis die Sättigung erreicht ist [Rabesiaka 2011, Reus 2014], oder ein Überschuss an Feststoff im Lösungsmittel vorgelegt (Exzessmethode) [Noubigh 2008]. Diese Methoden weisen eine hohe Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit auf. Weiterhin ist es möglich, auch die feste

Phase zu analysieren und somit die Methode auf Multikomponentengemische anzuwenden. Die Einstellung des Gleichgewichts kann jedoch mehrere Tage dauern.

Für die polytherme Methode wird eine Lösung bekannter Konzentration mit anfänglichem Überschuss an Feststoff vorgelegt und die Probe langsam erwärmt [Binev 2013, Févotte 2013]. Sobald die letzten Kristalle aufgelöst sind, wird die Sättigungstemperatur gemessen. Diese Methode ist auf Grund der Temperaturänderung deutlich einfacher zu automatisieren. Neben der Sättigungstemperatur kann gleichzeitig der „Cloud-Point“ und somit die Breite des metastabilen Bereiches bestimmt werden. Allerdings weist die Methode eine geringere Genauigkeit auf, da eine systematische Abweichung der Temperatur besteht und die Detektierung der letzten Kristalle ungenau sein kann. Weiterhin ist weder eine Charakterisierung der Festphase noch die Anwendung auf Mehrkomponentengemische, Polymorphe oder Solvate möglich, weil der Feststoff bei dem Versuch vollständig aufgelöst wird.

Wegen der einfachen experimentellen Durchführbarkeit sowie der hohen Messgenauigkeit wird die isotherme Methode bevorzugt. Hierbei muss die Temperaturabweichung möglichst gering gehalten werden. Zur Abschätzung einer akzeptablen Temperaturabweichung wird für die Regression nach Gleichung (1) eine Fehlerfortpflanzungsrechnung durchgeführt. Dabei gilt für den durch Temperaturabweichungen verursachten Fehler der Konzentration Gleichung (27). An Hand von entsprechenden Messwerten, die für das Beispiel Salicylsäure in Wasser bestimmt werden, wird in

Tabelle 4-2 die Temperaturabweichung in Bezug zur zufälligen Messabweichung gesetzt. Daran ist zu erkennen, dass die Temperaturabweichung kleiner als ± 1 K sein sollte.

$$\Delta c = \left| \frac{\partial c}{\partial T} \right| \Delta T + \Delta c_z \quad (27)$$

Tabelle 4-2: Vergleich zum Einfluss der Temperaturabweichung auf die gesamte Messabweichung einer Löslichkeitsmessung.

Temperaturabweichung	Relative Messabweichung	$\frac{\left \frac{\partial c}{\partial T} \right \Delta T}{\Delta c_z}$
5 K	15,72 %	7,3019
1 K	5,35 %	1,4604
0,1 K	3,01 %	0,1460

Zusätzlich zur Messung der Löslichkeit abhängig von der Temperatur wird für die organischen Säuren die Löslichkeit als Funktion des pH-Wertes bestimmt. Diese Messung ist erforderlich, da aus der Literatur eine starke Abhängigkeit der Löslichkeit vom eingestellten pH-Wert für gelöste Säuren und Basen bekannt ist [Cassens 2013, Pudipeddi 2011, Streng 1984].

Parallel zu den Messungen, die stets mit einem Aufwand an einzusetzenden Reinstoffen sowie an Vorbereitung und Analyse der Proben verbunden sind, werden Modelle zur Vorhersage der Löslichkeit entwickelt. Diese basieren auf unterschiedlichen Ansätzen und stellen die Thermodynamik in verschiedenen Detaillierungsgraden dar. Entsprechend der Modelltiefe sind daher zum Teil Messwerte erforderlich, wohingegen andere Modelle vollständig prädiktiv sind. Einen nach Modelltiefe geordneten Überblick der hier betrachteten Modelle gibt **Abbildung 4-7**.

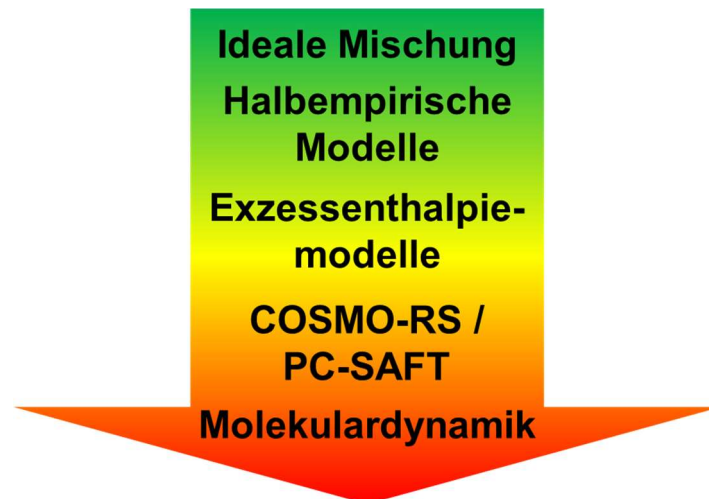


Abbildung 4-7: Übersicht der verschiedenen Modelle zur Vorhersage der Löslichkeit, geordnet nach Modelltiefe.

Eine häufig genutzte Modellklasse ist die der Exzessenthalpiemodelle. Diese Modelle basieren auf einer Berechnung des Exzessanteils des chemischen Potentials, aus dem der jeweilige Aktivitätskoeffizient folgt, mit dem die Gleichgewichtszusammensetzung des Gemisches berechnet wird [Pfennig 2004]. Zur Berechnung der Aktivitätskoeffizienten sind bei jedem Modell dieser Gruppe ein oder mehrere Parameter erforderlich, die an Messdaten angepasst werden müssen. Beispiele für häufig genutzte Modelle sind NRTL (Non Random Two Liquids) und UNIQUAC (Universal Quasi-Chemical) [Josch 2012]. Im Bereich der Kristallisation wird häufig das Modell NRTL-SAC [Chen 2006, Tung 2008, Valavi 2016] genutzt, wobei hier auf eine korrekte Parametrierung zu achten ist [Loschen 2012].

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Löslichkeit ist die Berechnung auf der Grundlage der statistischen Thermodynamik mit den Modellen PC-SAFT [Lange 2016, Ruether 2009] und COSMO-RS [Klamt 2005]. Diese Modelle sind vollständig prädiktiv, nachdem die erforderlichen Parameter einmalig experimentell bestimmt sind.

Ein Ansatz zur Reduktion des Messaufwandes ist die Verwendung halbempirischer Modelle, mit denen auf der Grundlage von einzelnen Messdaten auf einen breiten Bereich extrapoliert werden kann. Zum Beispiel konnte für das Modell nach Svärd [Svärd 2014] an Hand von Messdaten gezeigt werden, dass im Vergleich zu empirischen Regressionsgleichungen eine wesentlich genauere Regression der Messdaten erreicht wird, die mit Kenntnis der Schmelzdaten zuverlässig extrapoliert werden kann.

Zunehmend werden für die Bestimmung von Stoffdaten auch molekulardynamische Simulationen [Raabe 2013] sowie komplexe Gruppenbeitragsmethoden [Wollenhaupt 2014] eingesetzt. Diese Modelle sind sehr komplex, sodass deren Berechnung sehr aufwendig und eine Kombination mit einer Fließbildsimulation derzeit noch nicht bekannt ist. Allerdings ist mit den Modellen eine vollprädiktive Vorhersage der Löslichkeit möglich, sodass die Ergebnisse weiterverwendet werden können.

4.2.2 Auswertung

In **Abbildung 4-8** sind die gemessenen Löslichkeitsdaten zusammen mit Werten aus der Literatur [Cartwright 1953, Hussain 2001] und einem mit COSMO-RS bestimmten Berechnungsergebnis angegeben. Die Abweichung zwischen den Literaturdaten und den eigenen Messwerten ergibt sich aus unterschiedlichen experimentellen (zum Beispiel isotherme und polytherme Methode) und analytischen (zum Beispiel gravimetrische, HPLC- oder ATR-FTIR-Analyse) Methoden sowie dem verwendeten Wasser, das sich in der Reinheit unterscheiden kann. Die mit COSMO-RS berechneten Daten zeigen eine grobe Abschätzung der Löslichkeit, da für die Berechnung keine Schmelzenthalpie angegeben wird und wahrscheinlich nicht alle möglichen Konformationen des Moleküls berücksichtigt sind. Mittels Interpolation der Messdaten nach Gleichung (1) nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate werden die Parameter zu $A_{eq} = 0,0049$ und $B_{eq} = 0,0459$ mit einer hohen Genauigkeit ($R^2 = 0,9817$) bestimmt.

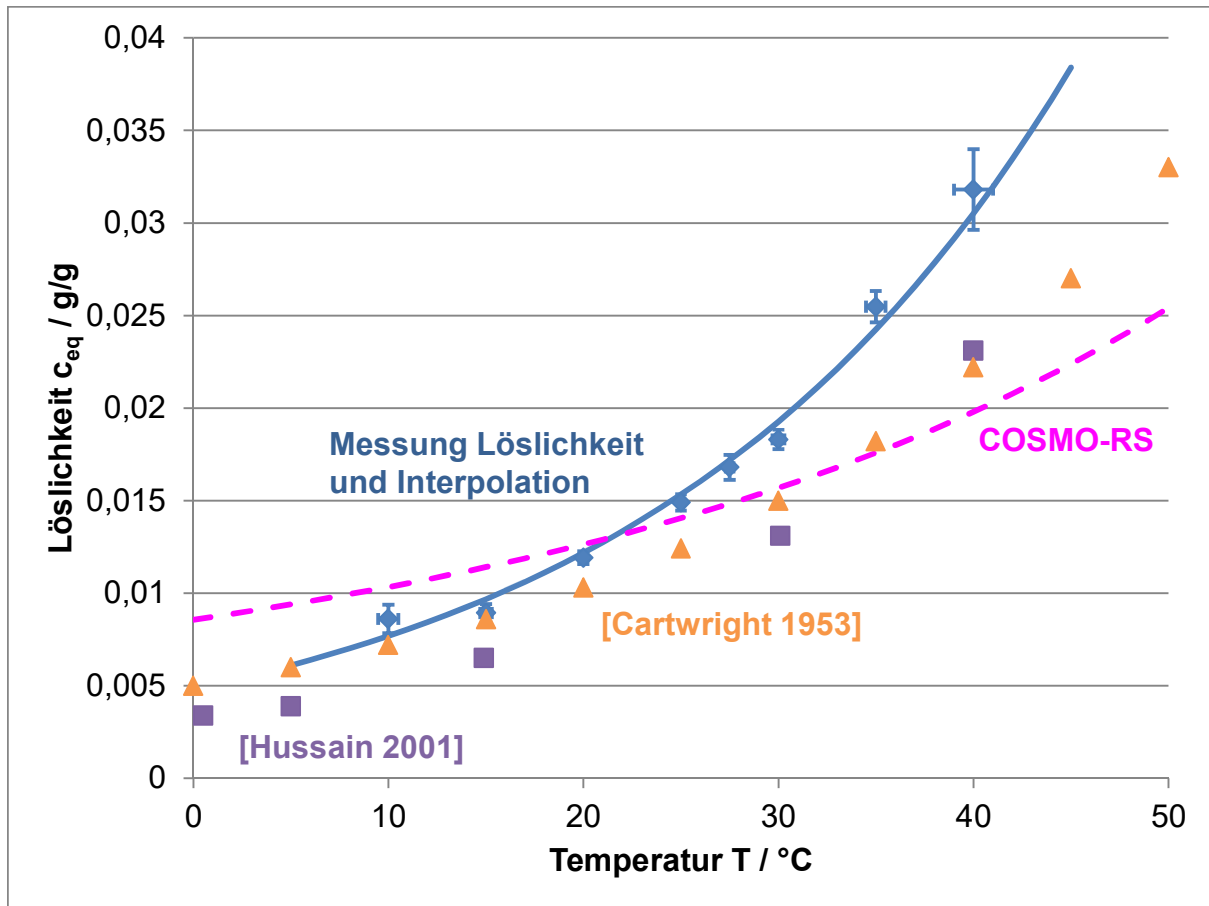


Abbildung 4-8: Löslichkeit der Zielkomponente in Wasser.

Für die NebenkompONENTEN ist das Messergebnis als van't-Hoff-Diagramm in **Abbildung 4-9** dargestellt. Auf Grund der Darstellung wird in diesem Diagramm an Stelle der bekannten Löslichkeitskurve eine Gerade erhalten. Die Löslichkeit von Guaiacol wird nur an zwei Punkten nahe der Raumtemperatur gemessen, da diese Verbindung als unterkühlte Flüssigkeit vorliegt. Dadurch müssen vor der Analyse zwei flüssige Phasen isotherm getrennt werden. Bei Raumtemperatur wird hierfür eine temperierbare Zentrifuge genutzt. Bei höheren Temperaturen ist vorstellbar, eine Mini-Zentrifuge zusammen mit dem Thermoschüttler in eine isotherme Umgebung zu stellen oder in die Probengefäße Koaleszenzgitter einzusetzen.

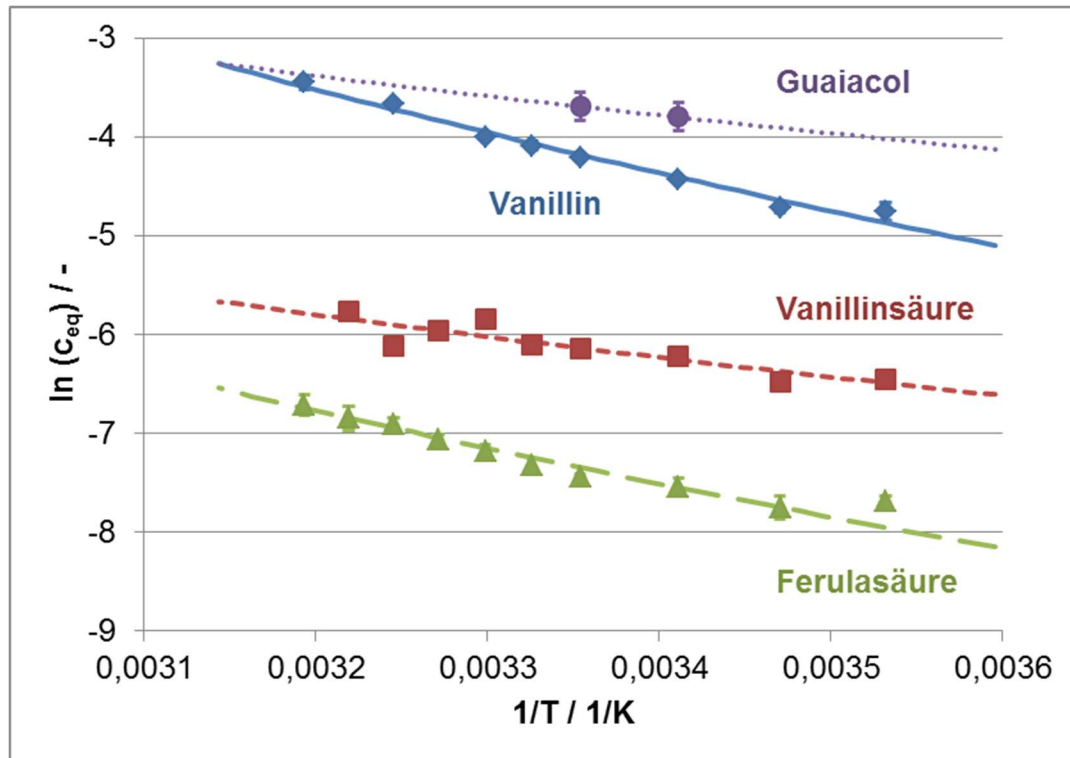


Abbildung 4-9: Löslichkeit der Ziel- und Nebenkompenten als vant' Hoff Diagramm.

Weiterhin ist in **Abbildung 4-10** die Löslichkeit der im System bekannten organischen Säuren in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung angegeben. Wie aus der Literatur erwartet wird ab einem pH-Wert oberhalb des pK_S -Wertes der jeweiligen Säure ein starker Anstieg der Löslichkeit beobachtet. Die pK_S -Werte sind jeweils durch die senkrechten Linien angegeben und betragen 4,42 für Vanillinsäure [Ragnar 2000] sowie 4,72 für Ferulasäure [Al Arni 2010]. Zum Vergleich beträgt der mittels pH-Sonde gemessene pH-Wert der gesättigten Lösung der jeweiligen Säure in reinem Wasser $pH = 3,26$ für Vanillinsäure und $pH = 3,62$ für Ferulasäure und liegt somit jeweils deutlich unterhalb des zugehörigen pK_S -Wertes. Somit ist auf Grund des flachen Gradienten im Bereich des jeweiligen pH-Wertes sicher, dass kleine Schwankungen im pH-Wert keine großen Auswirkungen auf die Löslichkeit der jeweiligen Säure haben.

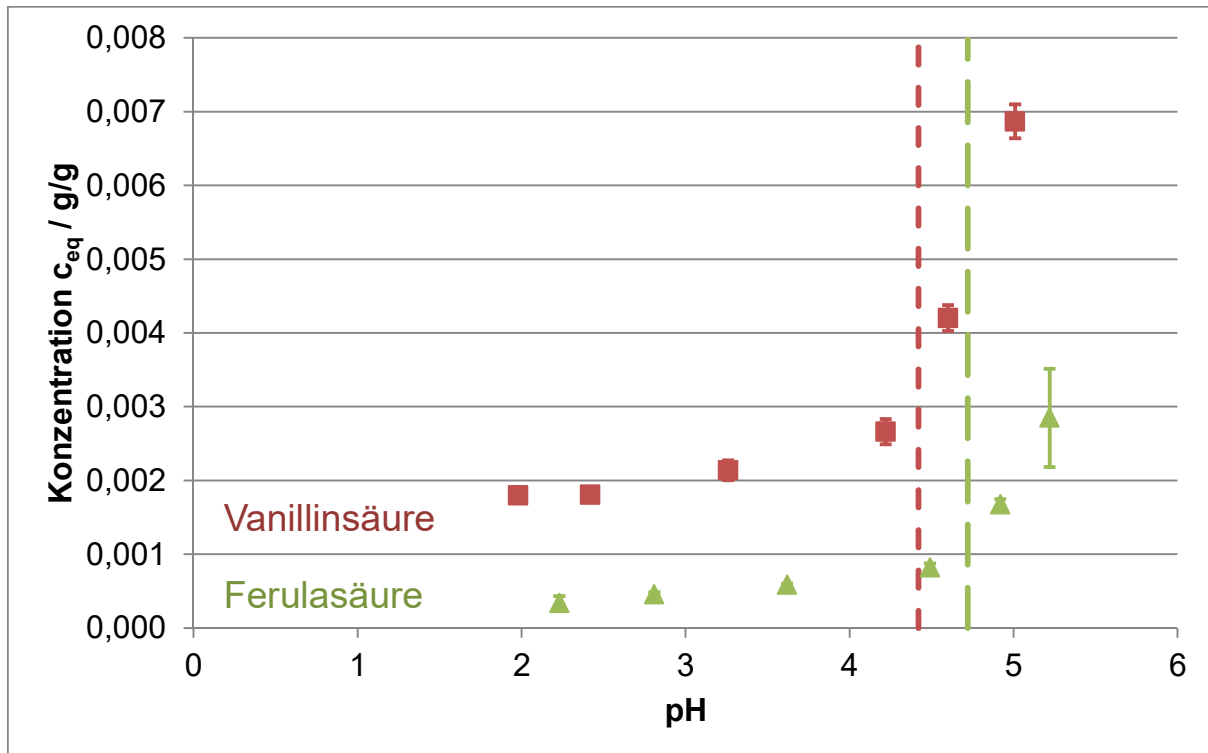


Abbildung 4-10: Löslichkeit der organischen Säuren in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung.

4.2.3 Berechnung zur Messabweichung

Als Messabweichung ist in Abschnitt 4.2.2 die Messabweichung des jeweiligen Messwertes aus einer Dreifachbestimmung mittels HPLC-Analyse angegeben, wobei die Bestimmung der Messabweichung mit einer Fehlerfortpflanzungsrechnung erfolgt.

Der Messwert für die Löslichkeit wird neben der zufälligen Abweichung aus den drei Wiederholungen der Analyse durch die Kalibrierung der Analytik, die Verdünnung der Proben und Abweichungen der Temperatur bei der Probenahme beeinflusst. Demnach gilt für die gesamte Messabweichung eines Löslichkeits-Messwertes Gleichung (28). Die Messabweichung durch die Verdünnung ergibt sich aus der Einwaage der jeweiligen Probe nach Gleichung (30), während die Messabweichung der Kalibrierung nach Gleichung (31) weiter in eine zufällige Abweichung, eine Abweichung der Einwaage und eine Abweichung durch Verdünnung untergliedert werden muss, die in Gleichung (32) detailliert angegeben ist. Die zufällige Abweichung der Kalibrierung folgt aus der Standardabweichung der fünf Wiederholungen der HPLC-Analyse, wohingegen die Abweichungen der Einwaage und der Verdünnung aus den jeweiligen Einwaagen zu bestimmen ist.

$$\Delta c = \Delta c_V + \Delta c_{\text{Cal}} + \Delta c_Z + \Delta c_T \quad (28)$$

$$\Delta c_T = a \cdot b \cdot e^{b \cdot T} \Delta T \quad (29)$$

$$\Delta c_V = \frac{c_V \cdot m_L}{m_A^2} \cdot \Delta m_A + \frac{c_V}{m_A} \cdot \Delta m_L \quad (30)$$

$$\Delta c_{Cal} = \Delta c_{Cal,Z} + \Delta c_{Cal,E} + \Delta c_{Cal,V} \quad (31)$$

$$\begin{aligned} \Delta c_{Cal} = \Delta c_{Cal,Z} + \frac{1}{m_L} \cdot \Delta m_S - \frac{m_S}{m_L^2} \cdot \Delta m_L \\ + \frac{m_A}{m_A + m_L} \cdot \Delta c_o + \frac{2m_A + m_L}{(m_A + m_L)^2} \cdot \Delta m_A + c_o \cdot \frac{m_A}{(m_A + m_L)^2} \cdot \Delta m_L \end{aligned} \quad (32)$$

Als Ergebnis wird eine relative Abweichung von $\pm 5 \%$ für einen einzelnen Löslichkeitsmesswert bei Raumtemperatur erhalten. Von der gesamten Messabweichung sind dabei die Anteile der Messunsicherheit der drei Proben und die Standardabweichung der drei Proben etwa gleich groß. Für eine einzelne Probe sind die Abweichung der Temperatur und die Abweichung durch die Kalibrierung die Hauptanteile der gesamten Messabweichung.

Die Abweichung der Temperatur ist dabei für die niedrigste (10 °C) und die höchste Temperatur (40 °C) jeweils am größten, da hier die Abweichung zur Umgebungstemperatur maximal ist und sich die Proben der Umgebungstemperatur schnell annähern. Bei einer Analysetemperatur von 10 °C und einer angenommenen Dauer der Probenahme von 30 Sekunden wird eine Temperaturerhöhung um 0,515 K gemessen, welche als Temperaturabweichung für diesen Messpunkt angesetzt wird. Bei einer Analysetemperatur von 40 °C ist die gemessene Temperaturdifferenz innerhalb der 30 Sekunden für die Probenahme mit 2,2 K deutlich größer. Allerdings befinden sich der Thermoschüttler sowie sämtliches Material zur Probenahme in einem temperierten Schrank, der ebenfalls auf die Analysentemperatur eingestellt ist. Somit wird die Temperaturabweichung für diesen Messpunkt auf ± 1 K begrenzt. Alle anderen Analysetemperaturen sind deutlich näher an der Raumtemperatur, sodass die Temperaturänderung der Proben und daher auch die jeweils anzusetzende Temperaturabweichung deutlich kleiner sind. Dementsprechend ergibt sich für eine Messung bei Raumtemperatur (20 °C, 25 °C) die Messunsicherheit nur noch aus der Anzeigegenauigkeit des Thermometers, die $\pm 0,1$ K beträgt.

Für die Messung der Löslichkeit in Abhängigkeit vom pH-Wert muss zusätzlich zu den bisher beschriebenen Messabweichungen die Messabweichung des pH-Wertes nach Gleichung (33) berücksichtigt werden. Dabei wird der Gradient der Löslichkeit über dem pH-Wert aus den Messdaten als Mittelwert der Gradienten zu den beiden benachbarten Messpunkten bestimmt. Die Messunsicherheit der pH-Sonde beträgt $\Delta pH = \pm 0,01$.

$$\Delta c_{pH} = \frac{\partial c_{eq}}{\partial pH} \cdot \Delta pH \quad (33)$$

4.3 Wärmeübertragung

Da die betrachtete Kristallisation batchweise als Kühlungskristallisation durchgeführt wird, ist im Modell eine Energiebilanz erforderlich, welche mindestens die Wärmeübertragung zwischen Mantel und Innenraum des Rührkessels berücksichtigt [Gerstlauer 2002]. Zur Lösung dieser Energiebilanz ist die Bestimmung des Wärmedurchgangskoeffizienten erforderlich.

Die Bestimmung des Wärmedurchgangskoeffizienten erfolgt in Kühlexperimenten, bei denen ein linearer Temperaturgradient aufgegeben wird. Während des Versuchs werden die Temperaturen im Rührkessel und im Bad des Kryostaten regelmäßig gemessen. Aus den Messdaten wird mit Gleichung (34) die übertragene Wärme bestimmt, woraus der Wärmedurchgangskoeffizient nach Gleichung (35) folgt.

$$\dot{Q}_K = m_{LM} \cdot c_{pLM} \cdot \frac{T_{ini} - T_{fin}}{t_{fin} - t_{ini}} \quad (34)$$

$$k_W = \frac{\dot{Q}_K}{A_M \cdot (T_{int} - T_M)} \quad (35)$$

Mit dem aus der Berechnung erhaltenen Wert für den Wärmedurchgangskoeffizienten wird das jeweils gemessene Temperaturprofil an Hand einer Simulation nachgerechnet. Um vollständige Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation zu erreichen, ist eine Variation des Wärmedurchgangskoeffizienten erforderlich. Im Ergebnis wird eine sehr gute Übereinstimmung von Experiment und Simulation erhalten, wie **Abbildung 4-11** zeigt. Der Wärmedurchgangskoeffizient beträgt hierbei $k_W = 165 \frac{W}{m^2 K}$.

Die Messunsicherheit der vorliegenden Messdaten beträgt im Ergebnis einer Fehlerfortpflanzungsrechnung etwa $\pm 0,1 K$. Die zugehörigen Fehlerbalken liegen somit innerhalb der dargestellten Messpunkte.

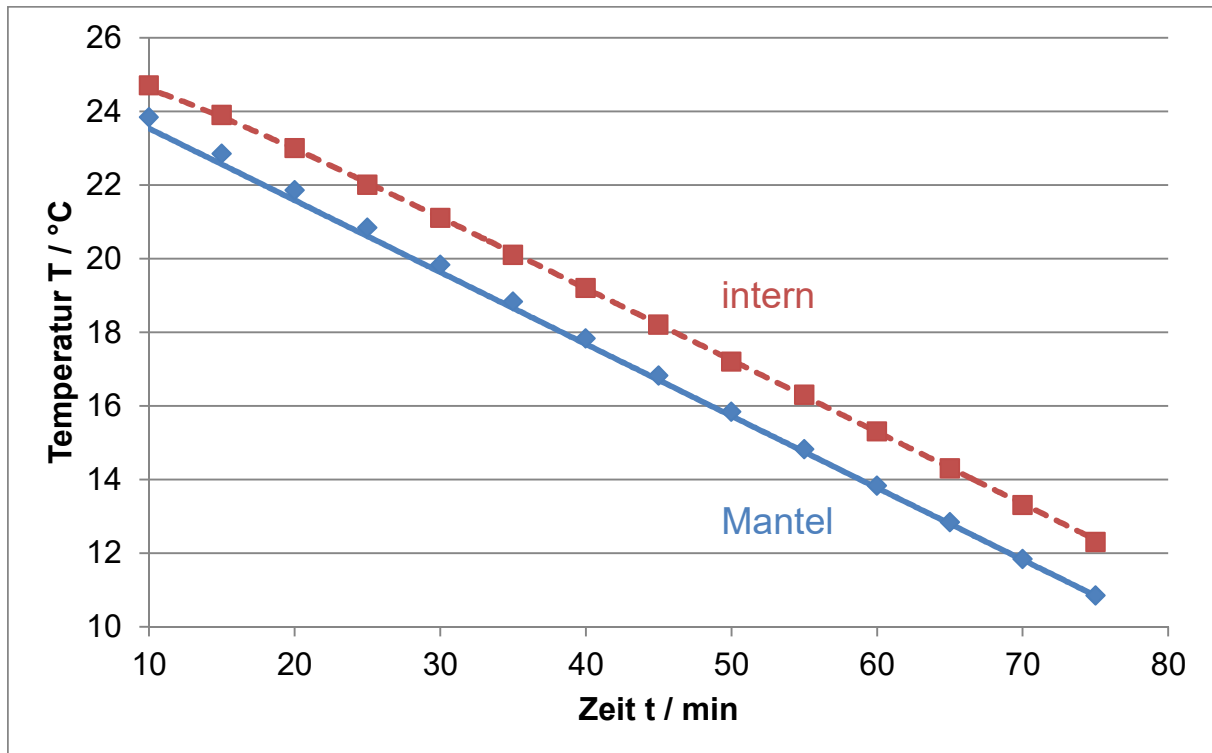


Abbildung 4-11: Kühlexperiment bei $0,2 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ zur Bestimmung des Wärmedurchgangskoeffizienten. Symbole stehen für Messdaten, die Linien repräsentieren die zugehörige Simulation.

4.4 Kristallwachstumskinetik

4.4.1 Literaturübersicht

Zum Wachstum von Kristallen gibt es mehrere Modellvorstellungen, die in vier Kategorien gemäß **Abbildung 4-12** eingeteilt werden können.

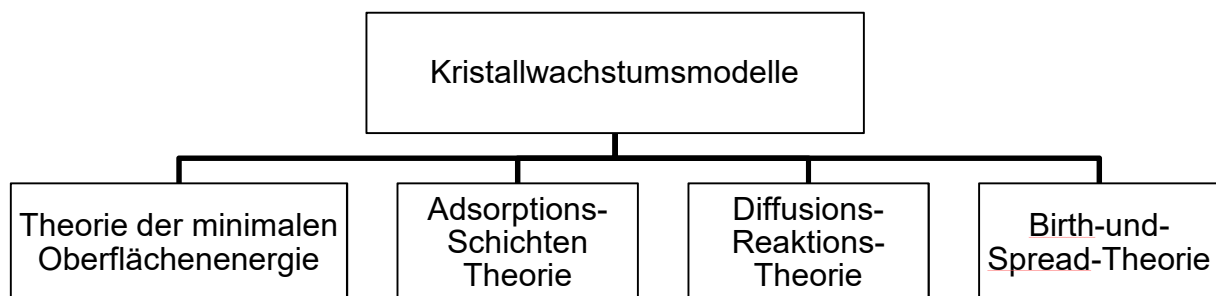


Abbildung 4-12: Einteilung der Theorien zum Kristallwachstum [Mullin 2001].

Die Theorie der minimalen Oberflächenenergie geht in Analogie zu einem isolierten Tropfen davon aus, dass die Kristalloberfläche am stabilsten ist, wenn die Summe der freien Enthalpie über alle Flächen minimiert wird. Dabei entwickelt sich der Kristall in Richtung seiner Gleichgewichtsform. Weiterhin ist nach dieser Theorie das Wachstum der einzelnen Flächen zu deren Oberflächenenergie proportional [Hartman 1980]. Diese Theorie ist allgemein nicht akzeptiert, da der Effekt der Übersättigung auf das Kristallwachstum nicht quantifiziert wird [Mullin 2001]. Aus diesen Gründen wird die Theorie für das Modell nicht angewendet.

Für die Diffusionstheorie erfolgt ein Ansatz nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz in Verbindung mit der Filmtheorie. Demnach wird die Kristallisationsgeschwindigkeit durch die Diffusion in einem stagnierenden Film um den Kristall bestimmt. Zusätzlich zur Diffusion kann je nach Konzentrationsprofil der Einbau in die Kristalloberfläche bestimmend sein [Garside 2002].

Bei der Adsorptions – Schichten – Theorie wird angenommen, dass sich auf der Kristalloberfläche eine Schicht adsorbierter Moleküle befindet. Diese bewegen sich in der Schicht durch Oberflächendiffusion. Der Einbau erfolgt an den Stellen, die die größten attraktiven Kräfte aufweisen und damit ähnlich zur Katalyse aktive Zentren darstellen [Lewis 1974b]. Die zweidimensionale Nukleationsrate, mit der der Aufbau neuer Schichten beschrieben wird, lässt sich mit der freien Exzessenthalpie ausdrücken. Die mit der Adsorptionstheorie vorhergesagten Spiralförmigkeiten wurden bei Experimenten beobachtet [Beckmann 2004, Lewis 1974a, Mullin 2001, Olafson 2015]. Die auf dieser Basis vorgeschlagenen Modellerweiterungen umfassen eine Abhängigkeit der Wachstumsrate von der Dichte der Stellen mit Halbkristalllage und von der Dichte der Schraubenversetzungen. Letzteres führt auf das BCF-Modell nach Burton, Cabrera und Frank [Burton 1951].

Eine weitere wesentliche Erweiterung der Adsorptions-Schichten-Theorie ist die Gruppe der Birth und Spread-Modelle [van der Eerden 1978]. Demnach gibt es auf einer Kristalloberfläche eine oder mehrere Stellen, an denen eine Oberflächenkeimbildung stattfindet. Von diesen Keimen aus wächst die Schicht dann weiter. Je nach Anzahl der Keime auf einer Oberfläche wird nach mononuklearem und polynuklearem Wachstum unterschieden.

Es gibt viele weitere Modellvorstellungen zum Kristallwachstum, die sich in einzelnen Details von den beschriebenen Modellen unterscheiden oder diese erweitern. In der aktuellen Forschung wird das Kristallwachstum sowohl mit Monte-Carlo-Modellen [Levi 1997, Nývlt 1996] als auch mit der Verteilung der Wachstumsrate [Pina 2004] beschrieben. Zur Quantifizierung der Wachstumskinetik wird die Wachstumsrate genutzt. Die lineare

Wachstumsrate beschreibt die Größenänderung eines Kristalls über der Zeit und ist in Gleichung (36) angegeben [Myerson 1993a].

$$G = \frac{\Delta x}{\Delta t} \quad (36)$$

Aus den bereits genannten Theorien folgt, dass die Wachstumsrate abhängig von der relativen Übersättigung ist. Dieser Zusammenhang ist in Gleichung (37) dargestellt und wird genutzt, um die Wachstumsrate mit zwei Parametern an experimentelle Daten anzupassen [Randolph 1971].

$$G = k_G (S)^g \quad (37)$$

Nach der jeweiligen Modellvorstellung unterscheidet sich der in Gleichung (37) angegebene Zusammenhang bezüglich der Parameter. Einen Überblick hierzu gibt **Abbildung 4-13**, in der der Zusammenhang zwischen Wachstumsrate und relativer Übersättigung für einige Modellvorstellungen dargestellt ist.

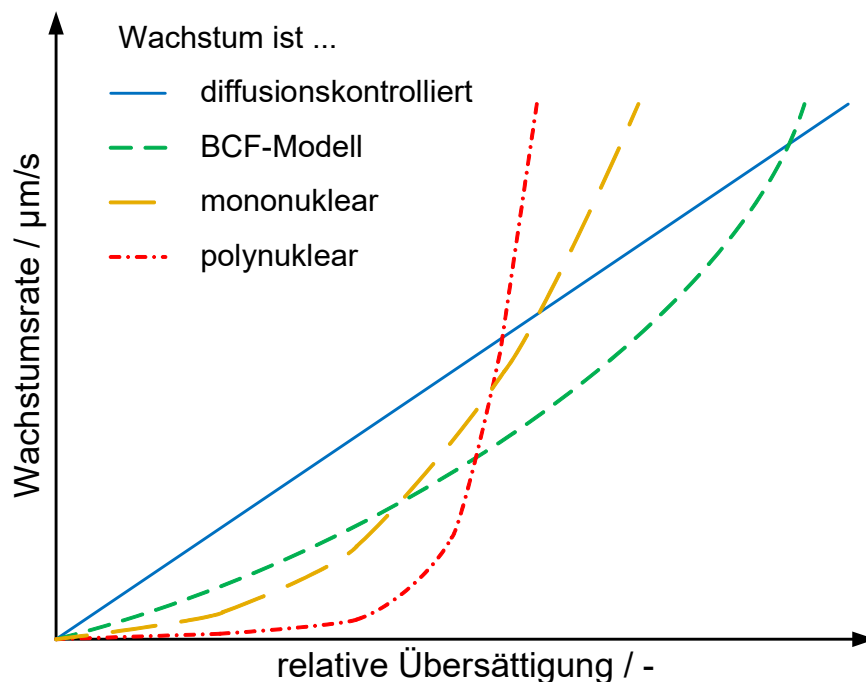


Abbildung 4-13: Zusammenhang zwischen Wachstumsrate und relativer Übersättigung nach verschiedenen Theorien [Mersmann 2001a].

Abhängig von der relativen Übersättigung können unterschiedliche Wachstumsmechanismen beobachtet werden, die dementsprechend mit einer anderen Wachstumsrate verbunden sind. Hierbei gilt das Prinzip des geschwindigkeitslimitierenden Schrittes. Das bedeutet, dass bei niedrigen relativen Übersättigungen die Wachstumsrate entsprechend eines der Modelle

zu erwarten ist, während bei hohen relativen Übersättigungen eine Limitierung der Wachstumsrate durch Diffusion auftritt [Mersmann 2005].

Die Bestimmung der Wachstumskinetik von Kristallen ist entweder in Experimenten zum isothermen Abbau einer Übersättigung oder durch direkte Messung der Änderung der Partikelgröße in einem bestimmten Zeitintervall möglich [Altaher 2015]. Isotherme Experimente sind im Vergleich einfach durchzuführen und ermöglichen die offline-Analyse von Proben [Codan 2013, Fujiwara 2002]. Eine Änderung der Kristallgröße muss dagegen online mit hoher Auflösung gemessen werden [Borchert 2014, Yokota 2000]. Da isotherme Experimente wesentlich einfacher erscheinen, wird diese Methode zur Bestimmung der Kristallwachstumskinetik gewählt.

4.4.2 Auswertung

Für die Wachstumskinetik müssen die Modellparameter k_G und g in Gleichung (4) bestimmt werden. Dazu werden nach Abschnitt 3.3 Experimente zum isothermen Abbau einer vorgelegten Übersättigung durchgeführt, bei denen das Konzentrationsprofil und die Partikelgrößenverteilung wie beschrieben gemessen werden. Die Messdaten werden in die nach Gleichung (38) umgestellte Massenbilanz eingesetzt. Der Konzentrationsgradient wird dabei aus der Konzentrationsdifferenz der ersten zwei Proben bestimmt. Als Partikelgrößenverteilung wird die Größenverteilung der Impfkristalle genutzt. Die Integration der Partikelgrößenverteilung erfolgt numerisch nach der Trapezregel.

$$G = \frac{m_{LM} \cdot \frac{dc_{TC}}{dt}}{-3 \cdot \rho_C \cdot k_V \cdot \int q_0 \cdot x^2 dx} \quad (38)$$

Durch Interpolation der Berechnungsergebnisse aus Gleichung (38) nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wird die Wachstumsrate als Funktion der relativen Anfangs-Übersättigung mit Startwerten für die Parameter k_G und g bestimmt. Das Ergebnis dieser Interpolation ist in **Abbildung 4-14** gezeigt. Somit ist ein anfänglicher Parametersatz bekannt, der eine Optimierung derart erfordert, dass sowohl das Konzentrationsprofil als auch die Partikelgrößenverteilung möglichst exakt durch die Simulation wiedergegeben werden.

Um eine korrekte Beschreibung der gemessenen Konzentrationsprofile zu erreichen, werden die Parameter k_G und g ausgehend von den Startwerten neu bestimmt. Als Zielfunktion der Interpolation nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate wird dabei das vollständige gemessene Konzentrationsprofil genutzt.

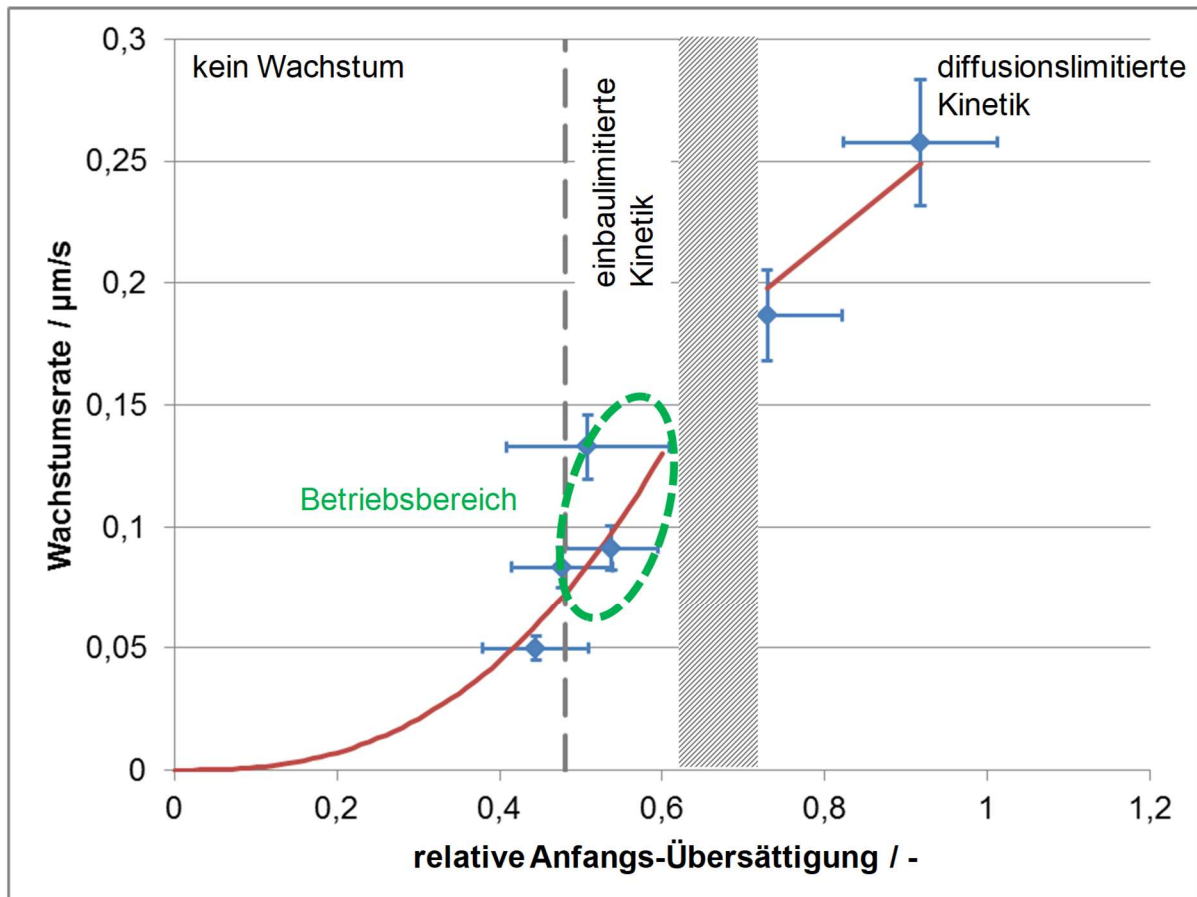


Abbildung 4-14: Aus experimentellen Daten berechnete Wachstumskinetik. Die Symbole stehen für aus den Experimenten berechnete Daten, die Linie für deren Interpolation. Der schraffierte Bereich markiert den Übergang in der Kinetik und die gestrichelte Linie den optimalen Betriebsbereich.

Das endgültige Ergebnis der Parameterbestimmung ist für jedes der hierzu durchgeführten Experimente in **Abbildung 4-15** angegeben. Wie die Daten darin zeigen, kann das Kristallwachstum nicht mit einem einzigen Parametersatz der Parameter k_G und g beschrieben werden. Für eine konsistente Beschreibung des gesamten untersuchten Bereiches werden die Parameter mit einfachen linearen Funktionen interpoliert.

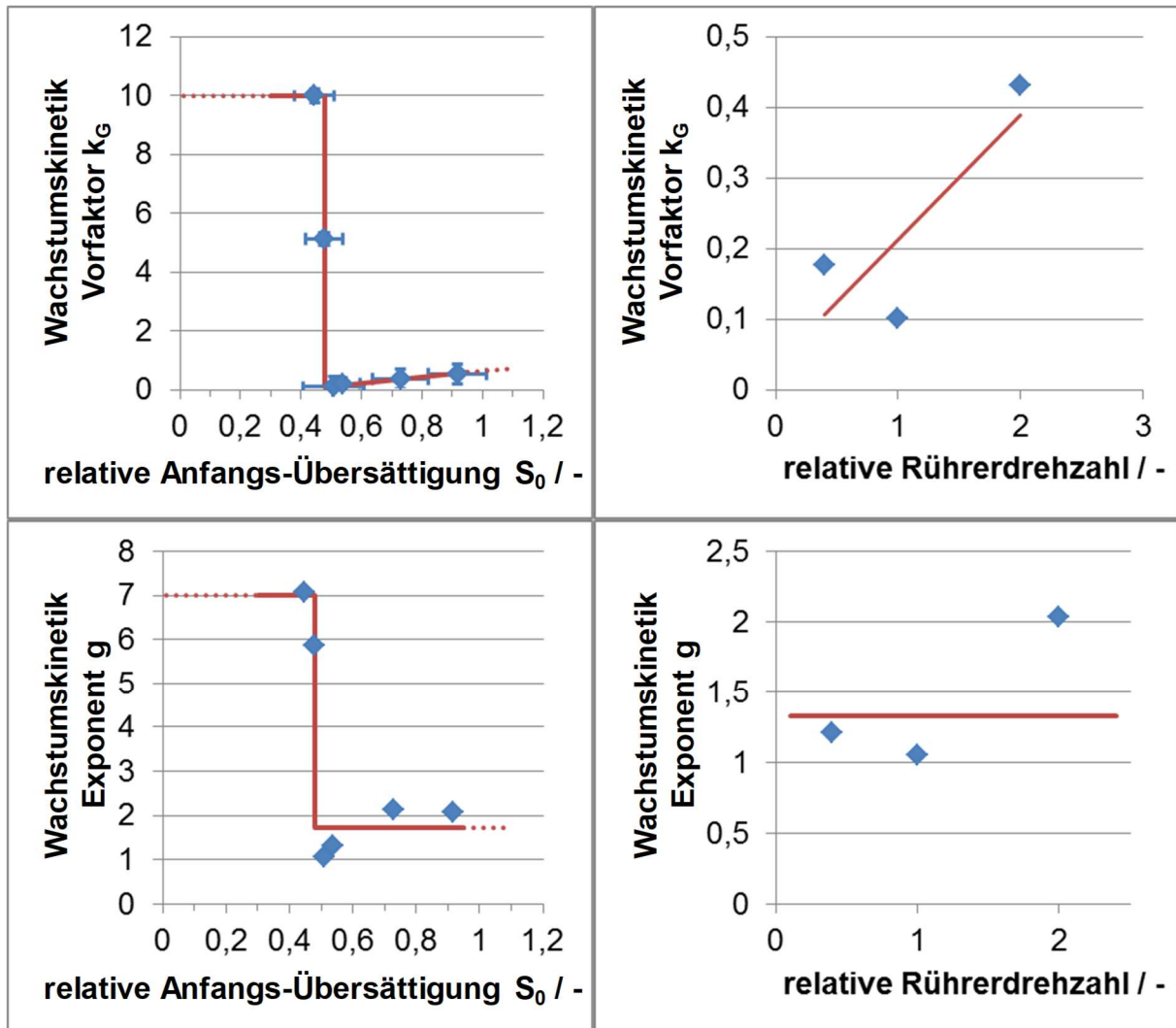


Abbildung 4-15: Parameter der Wachstumskinetik und deren Interpolation. Punkte geben das Ergebnis der Parameterbestimmung an, Linien die zugehörige Interpolation.

Abschließend wird die Interpolation durch eine Nachberechnung der Konzentrationsprofile, die zur Bestimmung der Parameter genutzt werden, verifiziert. **Abbildung 4-16** verdeutlicht, dass die letztendlich bestimmte Interpolation alle experimentell bestimmten Konzentrationsprofile mit guter Genauigkeit beschreibt.

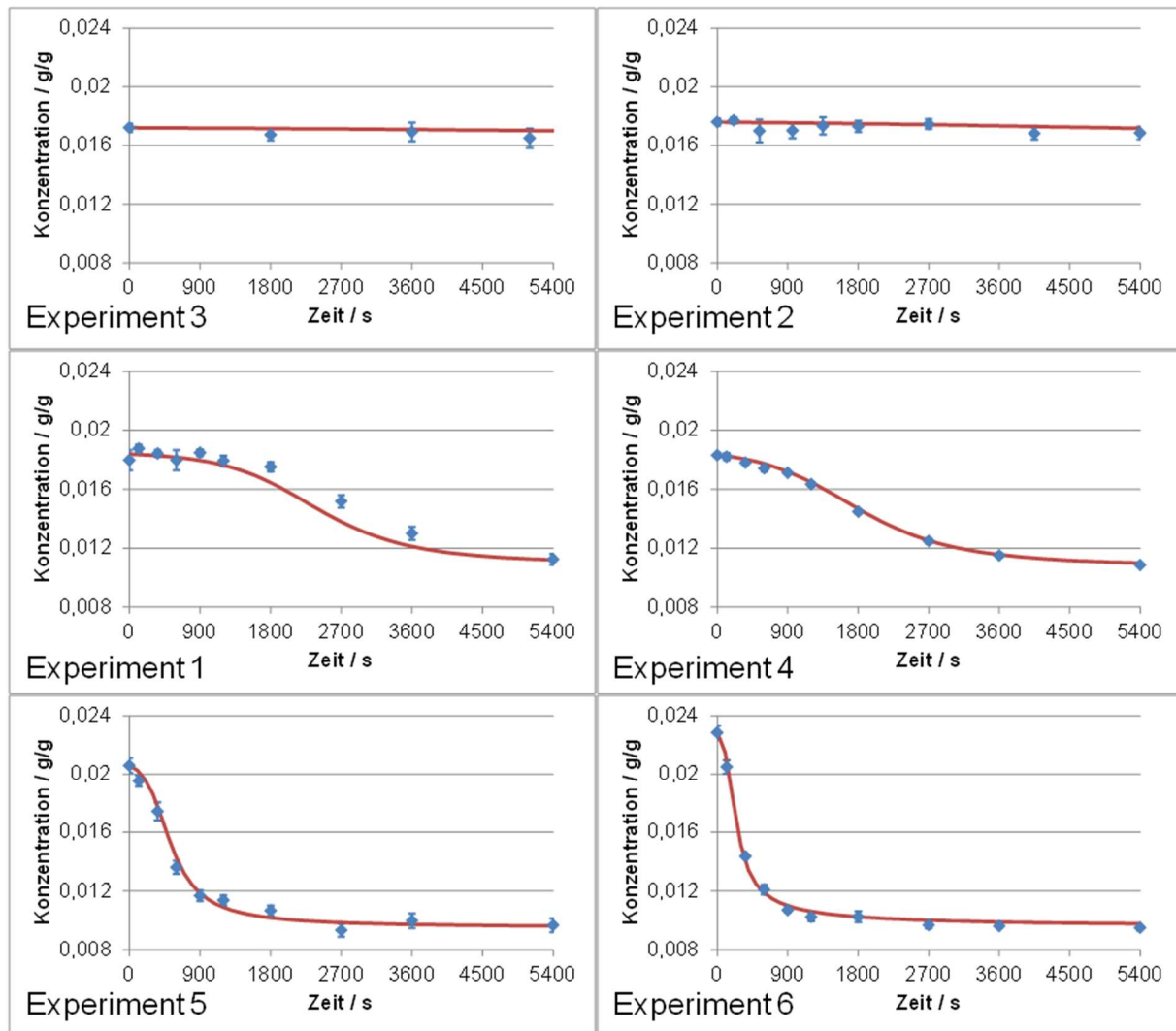


Abbildung 4-16: Verifikation der Interpolation der Wachstumskinetik-Parameter mit Simulationen der Konzentrationsverläufe zugehöriger Batch-Experimente. Punkte stehen für gemessene Konzentrationen, Linien repräsentieren das jeweilige Simulationsergebnis.

Die Interpolation der experimentellen Daten weist auf insgesamt drei Regionen der relativen Anfangs-Übersättigung hin, in denen sich die Konzentrationsprofile deutlich voneinander unterscheiden. Das Konzept verschiedener Bereiche der Wachstumskinetik abhängig von der vorgelegten Übersättigung ist in der grundlegenden Theorie bekannt [Beckmann 2013b, Mullin 2001]. Obwohl **Abbildung 4-14** nicht die endgültige Interpolation der Funktion der Wachstumskinetik nach Gleichung (4) zeigt, sind in der Abbildung die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Regionen eingetragen und bezeichnet.

Im Bereich einer niedrigen relativen Anfangs-Übersättigung ($0 < S_0 < 0,48$) wird praktisch kein Wachstum beobachtet. Dieser Fakt wird sowohl durch die Daten zu den Experimenten 2 und 3 als auch durch die Parameterfunktion für diesen Bereich bestätigt. Eine geringere

relative Anfangs-Übersättigung kann experimentell nicht ausgewertet werden, da keine Änderungen der Konzentration der Zielkomponente zu beobachten ist. Darüber hinaus weisen mehrere Studien in der Literatur auf eine Reduzierung der Wachstumsrate in Anwesenheit von Verunreinigungen hin [Borsos 2016, Févotte 2010, Kubota 2001a].

Bei einer mittleren relativen Anfangs-Übersättigung ($0,48 < S_0 < 0,6$) entsprechen die gemessenen Konzentrationsprofile der Erwartung für ein typisches Abbauprofil bei einbaulimitierter Wachstumskinetik [Codan 2013, Hu 2004]. Zur Beschreibung dieser Konzentrationsprofile muss der Exponent der Wachstumskinetik $g > 1$ betragen.

Für eine höhere relative Anfangs-Übersättigung von $S_0 > 0,6$ liegt ein Übergang zu steilen Konzentrationsprofilen vor. Für die zwei Experimente bei $S_0 = 0,73$ (Experiment 5) und $S_0 = 0,92$ (Experiment 6) stimmt das gemessene Konzentrationsprofil mit einer abklingenden Exponentialfunktion überein. Diese wird durch einen Exponenten der Wachstumskinetik von $g = 1$ beschrieben. Dies entspricht einer linearen Interpolation in **Abbildung 4-14**, die außerdem durch den Punkt (0 / 0) verlaufen muss. Da die experimentellen Ergebnisse auf einen Übergang von einer einbaulimitierten zu einer diffusionslimitierten Kinetik hindeuten, muss es einen Übergangsbereich geben. Dieser ist in **Abbildung 4-14** mit der schraffierten Fläche dargestellt.

Die Interpolation der Kinetik mit einer linearen Funktion über den gesamten untersuchten Bereich ist an Hand der Daten in **Abbildung 4-14** ebenfalls möglich und beschreibt die experimentellen Daten in dieser Abbildung im Rahmen der gezeigten Fehlerbalken. Dennoch ist eine lineare Interpolation nicht zutreffend und für eine vollständige Beschreibung der gemessenen Konzentrationsverläufe unzureichend. Die Lösung der Massenbilanz (Gleichung (2)) ergibt für eine lineare Kinetik nach Gleichung (4) mit $g = 1$ nach Einsetzen und Rückführung auf die zu Grunde liegende Differentialgleichung stets eine abklingende Exponentialfunktion [Meyberg 1991]. Dies ist auf den Bereich der diffusionslimitierten Kinetik bei hoher relativer Anfangs-Übersättigung zutreffend. Im Bereich der einbaulimitierten Kinetik bei niedriger relativer Anfangs-Übersättigung werden dagegen Konzentrationsverläufe gemessen, die von einer Exponentialfunktion deutlich abweichen und mit dieser nicht im Rahmen der Messabweichung beschrieben werden können. Folglich muss die Kinetik im einbaulimitierten Bereich nichtlinear sein, damit die gemessenen Konzentrationsverläufe mit guter Genauigkeit beschrieben werden.

Insgesamt entsprechen die experimentellen Ergebnisse zur Wachstumskinetik dem Birth and Spread Modell [Beckmann 2013b, Mullin 2001]. Weiterhin wird das Kristallwachstum als polynuklear eingeschätzt. Entsprechend der Kinetik liegt der optimale Betriebspunkt im einbaulimitierten Bereich möglichst nah an dem Übergangsbereich. Damit werden einerseits

ein Kristallisat ohne nadelförmige Kristalle und mit geringem Feinanteil ermöglicht, andererseits aber auch eine hohe Raum-Zeit-Ausbeute und eine hohe Reinheit bezüglich der NebenkompONENTEN erreicht.

4.4.3 Berechnung zur Messabweichung

Die Berechnung der Messabweichung der Konzentrationen erfolgt analog zu der Berechnung der Messabweichung der Löslichkeit, die in Abschnitt 4.2.3 dargestellt ist. Dementsprechend werden auch hier eine zufällige Abweichung, die Kalibrierabweichung und die Messabweichung durch Verdünnung berücksichtigt.

Für die Messabweichung der relativen Übersättigung gilt nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz Gleichung (39), wobei die während des Versuches gemessene Konzentration der größere Anteil an der gesamten Messabweichung ist.

$$\Delta S = \frac{1}{c_{eq}} \cdot |\Delta c| + \frac{c}{c_{eq}^2} \cdot |\Delta c_{eq}| \quad (39)$$

Die Berechnung der Ausbeute erfolgt aus der Konzentrationsdifferenz, die während des Kristallisationsversuches gemessen wird. Daraus folgt zur Bestimmung der Messabweichung Gleichung (40). Bezüglich der Endausbeute der Kristallisationsversuche werden jeweils Messabweichungen $< \pm 5 \%$ erhalten. Die Unsicherheit der aus der Massenbilanz bestimmten Wachstumsrate ist in **Abbildung 4-14** mit $\pm 10 \%$ angegeben.

$$\Delta y = \frac{1}{c_{ini}} \cdot |\Delta c| + \frac{c}{c_{ini}^2} \cdot |\Delta c_{ini}| \quad (40)$$

4.5 Aufreinigung

4.5.1 Literaturübersicht

NebenkompONENTEN wie auch das Lösungsmittel haben einen sehr großen Einfluss auf die Prozessparameter der Kristallisation wie Löslichkeit, Wachstums- und Keimbildungskinetik und die Kristallform [Altaher 2015, Chernov 1984, Klug 1993]. Das Wissen, welche NebenkompONENTE entsprechende Auswirkungen hat, wird zur Steuerung der Kristallform genutzt, wobei hierfür Konzentrationen der NebenkompONENTE unter 100 ppm ausreichen [Borsos 2016, Buchfink 2011, Kubota 2001a, Sangwal 1996]. Die Auswahl der Additive kann zum Beispiel mit COSMO-RS [Abramov 2012] oder über den Zusammenhang der thermodynamischen Eigenschaften des Systems mit der Bindungsenergie der NebenkompONENTE auf dem Kristall [Myerson 1995] erfolgen.

Nebenkomponenten in einem System verändern in Abhängigkeit von ihrer Art und Konzentration sowohl den Schmelzpunkt als auch die Löslichkeit [Chernov 1984]. Der Einbau der Nebenkomponenten in den Kristall ist abhängig vom Stofftransport dieser an die Kristalloberfläche [Klug 1993], wobei Segregationskoeffizienten als Maß für die Aufreinigung und zur Berechnung von Konzentrationsprofilen in der Grenzschicht dienen [Adawy 2015, Rosenberger 1986]. In der Praxis wird hierbei ausschließlich der effektive Segregationskoeffizient genutzt, dessen Bestimmung an Hand der Bulk-Konzentrationen erfolgt [Burton 1953, Carter 1999].

Der Einsatz der Kristallisation als Aufreinigungsverfahren erfolgt hauptsächlich zur Trennung von Enantiomeren, wozu mehrere Verfahren existieren [Lorenz 2014, Ströhlein 2003] und mehrere Studien vorliegen [Lorenz 2006, Matsuoka 1990, Rougeot 2015]. Die Aufreinigung komplexer Gemische wurde bisher am Beispiel von Artemisinin gezeigt, das nach einer chromatographischen Trennung mit einer Reinheit von 94,5 % vorliegt und auf 99 % Reinheit aufgereinigt werden konnte [Malwade 2016]. Andere Studien beziehen sich dagegen auf die Kristallisation einer Zielkomponente in Anwesenheit einer Modell-Verunreinigung [Adawy 2015, Weber 2015, Yang 2013].

Zur Prozessauslegung der Kristallisation aus verunreinigten Feedgemischen ist in der Literatur ein systematisches Vorgehen dokumentiert, welches sich in Schritte zur Bestimmung der Löslichkeit, des Einbaus der Nebenkomponenten aus Kristallisationsexperimenten und die Analyse von Filtration, Waschung und Trocknung gliedert [Cheng 2010]. Dieses Vorgehen erfordert allerdings die vollständige Kenntnis der Nebenkomponenten, wenn wie vorgeschlagen das System durch Einwaage gemischt werden soll.

Eine Abschätzung der Trennbarkeit des vorliegenden Stoffsystems ist an Hand der Löslichkeitsdaten möglich. Wie bereits in Abschnitt 4.2.1 gezeigt, muss die Konzentration der Nebenkomponente unterhalb deren Löslichkeit liegen, da diese sonst auskristallisiert. Je höher die Löslichkeit der Nebenkomponente im Vergleich zur Zielkomponente ist, desto besser lässt sich ein Stoffsystem aufreinigen [Givand 2002].

Die Analyse der Reinheit des Kristallisats und somit der Aufreinigung ist in verschiedenen Versuchen möglich, wobei insbesondere der Ort und die Art der Verunreinigung des Kristalls bestimmt werden müssen [Klug 1993]. Verunreinigungen können in einen Kristall entweder mikroskopisch als interstitiell oder substituierend gelöste Bausteine, als makroskopischer Einschluss oder auf der Oberfläche aufgenommen werden [Lorenz 2013]. Die Analyse kann mittels Zwiebelschalenversuch [Addadi 1982], optischer Mikroskopie [Tsukamoto 1985] sowie mittels LASER-Beugung und Elektronenscan-Mikroskopie (SEM) [Ali 2015,

Zermiani 2016] erfolgen. Weiterhin besteht die Möglichkeit, Proben des Kristallisats wie auch der Mutterlauge mittels der beschriebenen HPLC-Analytik zu analysieren und jeweils eine Reinheit zu bestimmen.

4.5.2 Auswertung

Die Reinheit des Kristallisats wird für jeden Versuch aus der Analyse der Mutterlauge bestimmt. Beispielhaft ist hierzu in **Abbildung 4-17** der Konzentrationsverlauf für Vanillin und die Nebenkomponenten über die Dauer eines Versuches aufgetragen. Mit den Messpunkten ist außerdem die jeweils aus der Fehlerfortpflanzungsrechnung erhaltene Messabweichung als Fehlerbalken angegeben. Daran ist zu erkennen, dass das Konzentrationsprofil der Nebenkomponenten im Rahmen der Messabweichung konstant ist, wohingegen die Konzentration der Zielkomponente über die Zeit deutlich abnimmt. Somit findet insgesamt eine Aufreinigung statt.

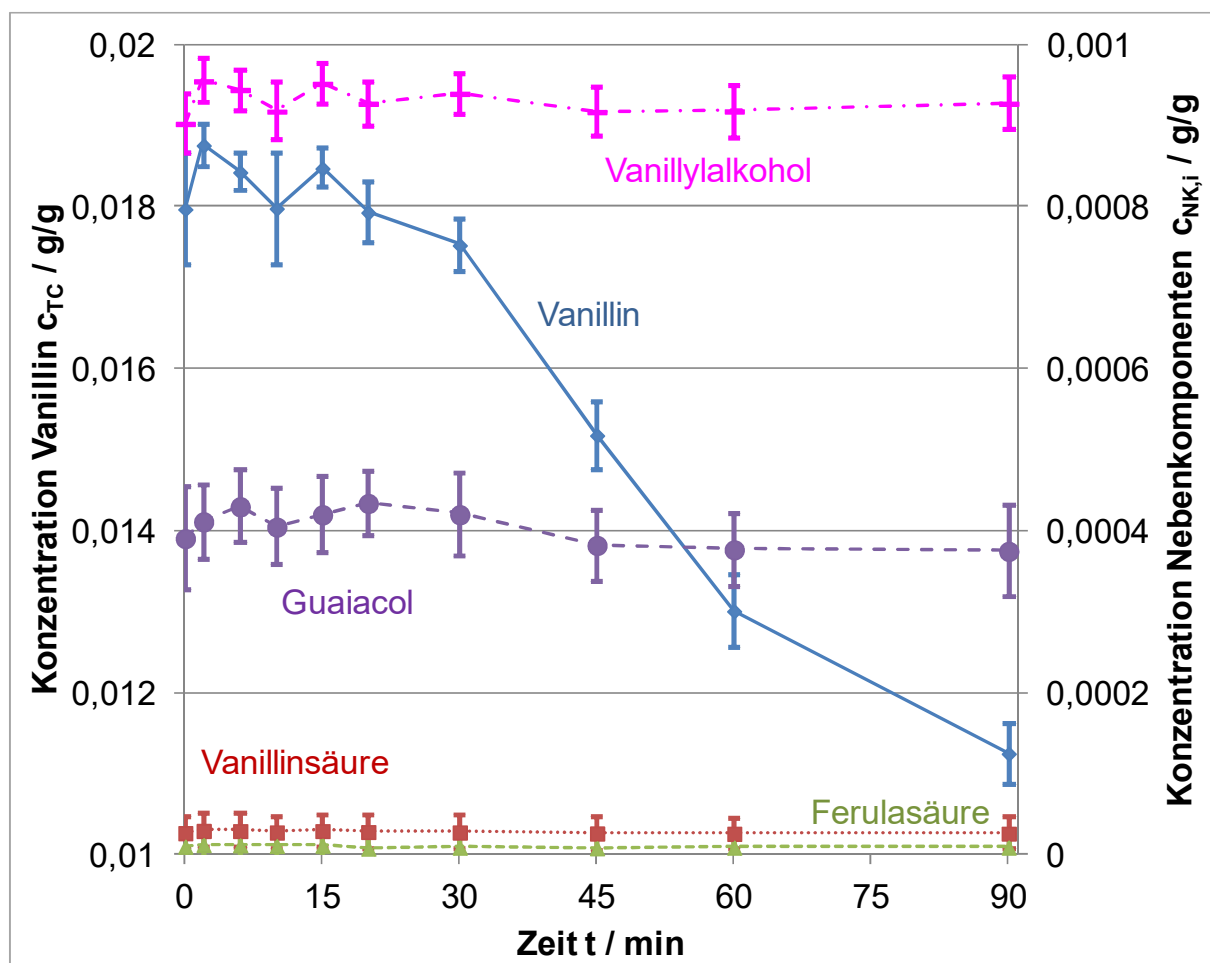


Abbildung 4-17: Verlauf der Konzentration von Ziel- und Nebenkomponenten während eines Kristallisationsversuches.

Zur genauen Bestimmung der Reinheit des Kristallisats während des Versuches ist eine hoch präzise Analytik erforderlich. Da die Kristallisation meist am Ende einer Prozesskette eingesetzt wird, ist während der gesamten Kristallisation eine hohe Reinheit zu erwarten. Dies verursacht jedoch analytische Schwierigkeiten, weil geringe Konzentrationen der Nebenkomponten nur mit großer Ungenauigkeit gemessen werden können. Um große Messabweichungen zu vermeiden, wird an Stelle der Reinheit des Kristallisats die Akkumulation der Nebenkomponten in der Mutterlauge betrachtet. Diese wird als Reinheit der Mutterlauge angegeben und mit Gleichung (41) berechnet. Wie **Abbildung 4-18** zeigt, ist die Reinheit der Mutterlauge über die Zeit abnehmend. Auch hier wird das Ergebnis der Fehlerfortpflanzungsrechnung als Messabweichung mit den Fehlerbalken angegeben.

$$pu_{ML} = \frac{c_{TC}}{\sum_i c_i} \quad (41)$$

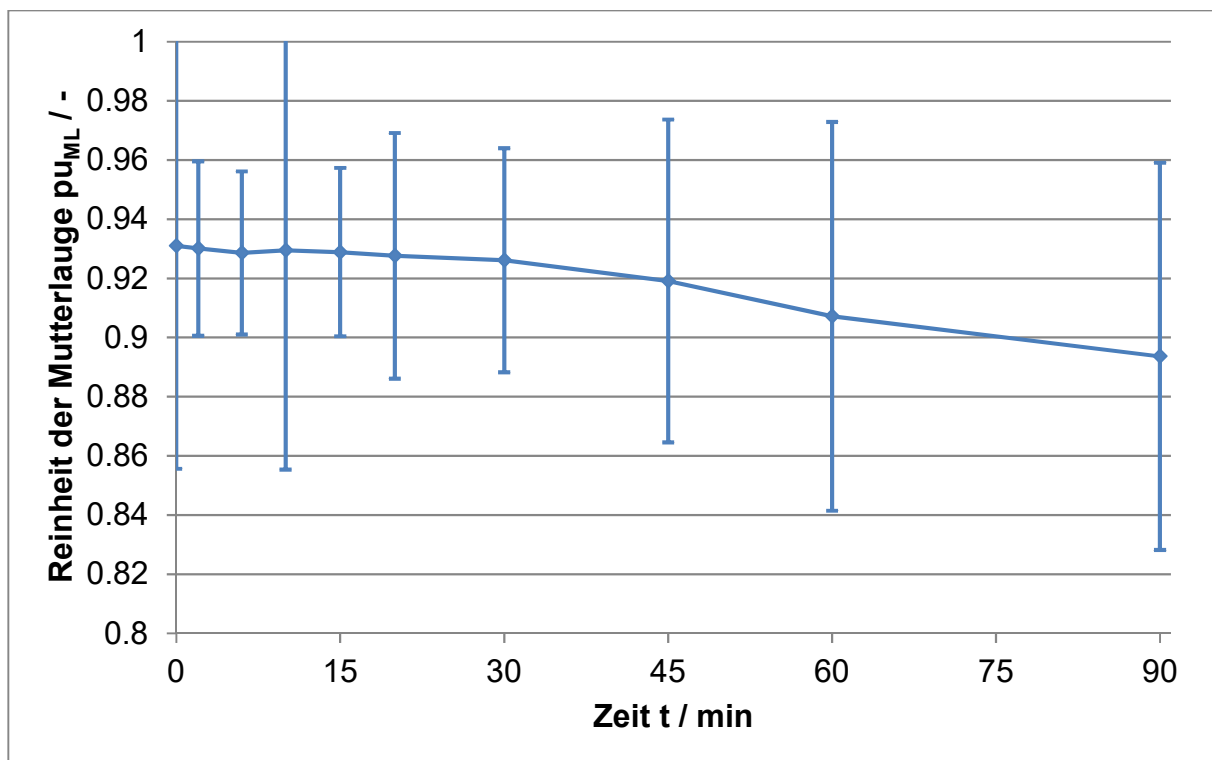


Abbildung 4-18: Verlauf der Reinheit der Mutterlauge während eines Kristallisationsversuches.

Die Bestimmung der Modellparameter erfolgt durch Approximation des gemessenen Konzentrationsverlaufes der Nebenkomponten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate unter Variation der Modellparameter. Die Messdaten der Konzentration der jeweiligen Nebenkomponten und das zugehörige Simulationsergebnis sind für drei Nebenkomponten in **Abbildung 4-19** gezeigt und weisen im Rahmen der

Messabweichung eine gute Übereinstimmung auf. Im Ergebnis der Parameterbestimmung werden die in **Tabelle 4-3** angegebenen Parameter erhalten.

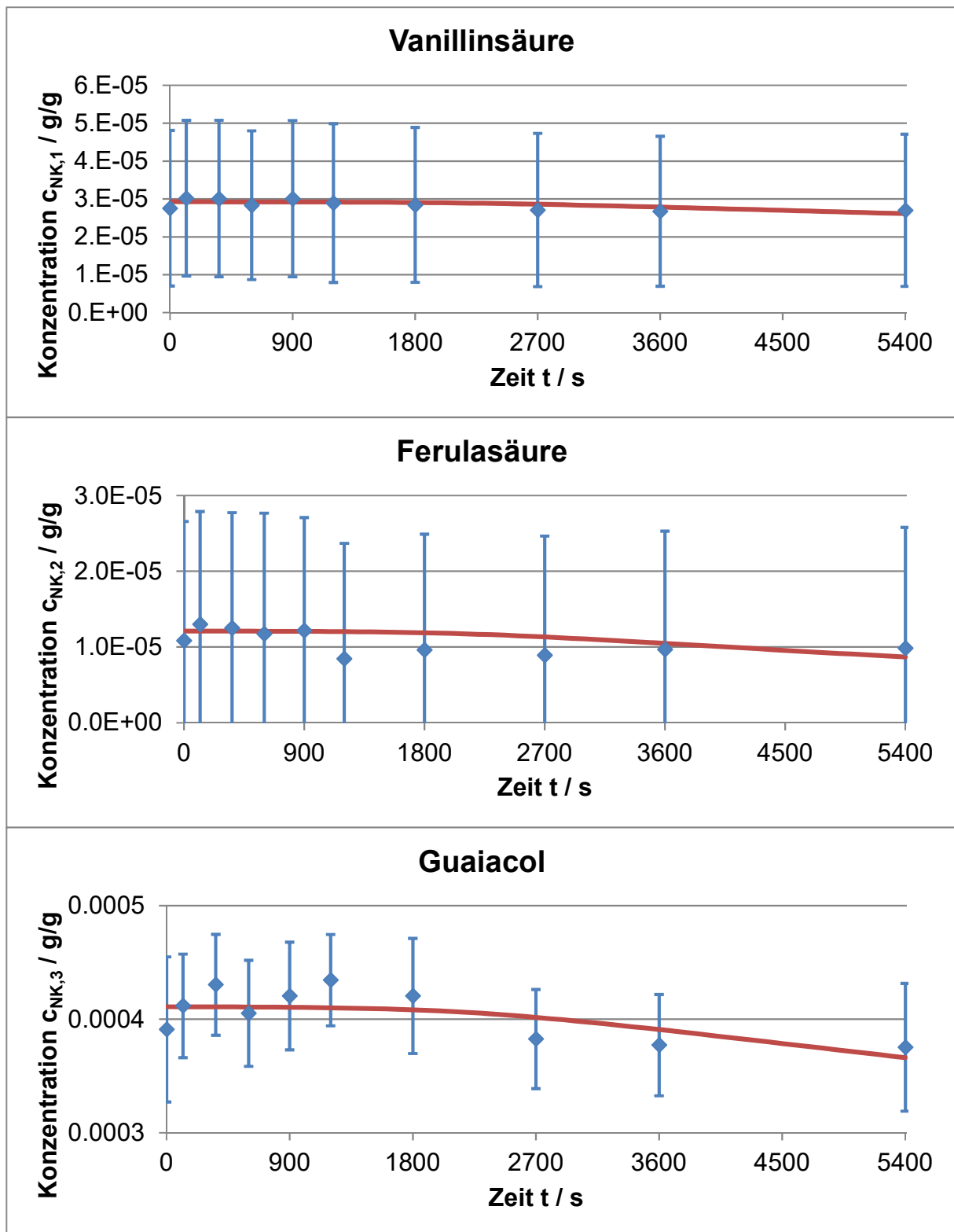


Abbildung 4-19: Bestimmung der Modellparameter $E_{NK,i}$ für drei Nebenkomponten. Punkte stehen für gemessene Konzentrationen, Linien repräsentieren das jeweilige Simulationsergebnis.

Tabelle 4-3: Parameter zur Beschreibung des Konzentrationsverlaufs der NebenkompONENTEN.

Komponente	Parameter $E_{NK,i}$
Vanillinsäure	29,34
Ferulasäure	86,42
Guaiacol	29,98

Neben den Modellparametern ist für das Verständnis des Stoffsystems und das Nachvollziehen der Aufreinigung von Interesse, welche NebenkompONENTEN in welchem Umfang und an welcher Stelle im Kristallinat enthalten sind. Hierzu ist in **Abbildung 4-20** das Analysenergebnis des Kristallinats mehrerer Versuche mit dem des zugehörigen Feedmaterials verglichen. Für den Vergleich wird die Konzentration der NebenkompONENTe relativ zur Konzentration von Vanillin angegeben, da sonst die Konzentrationsunterschiede zwischen den Proben die Auswertung des Ergebnisses erschweren.

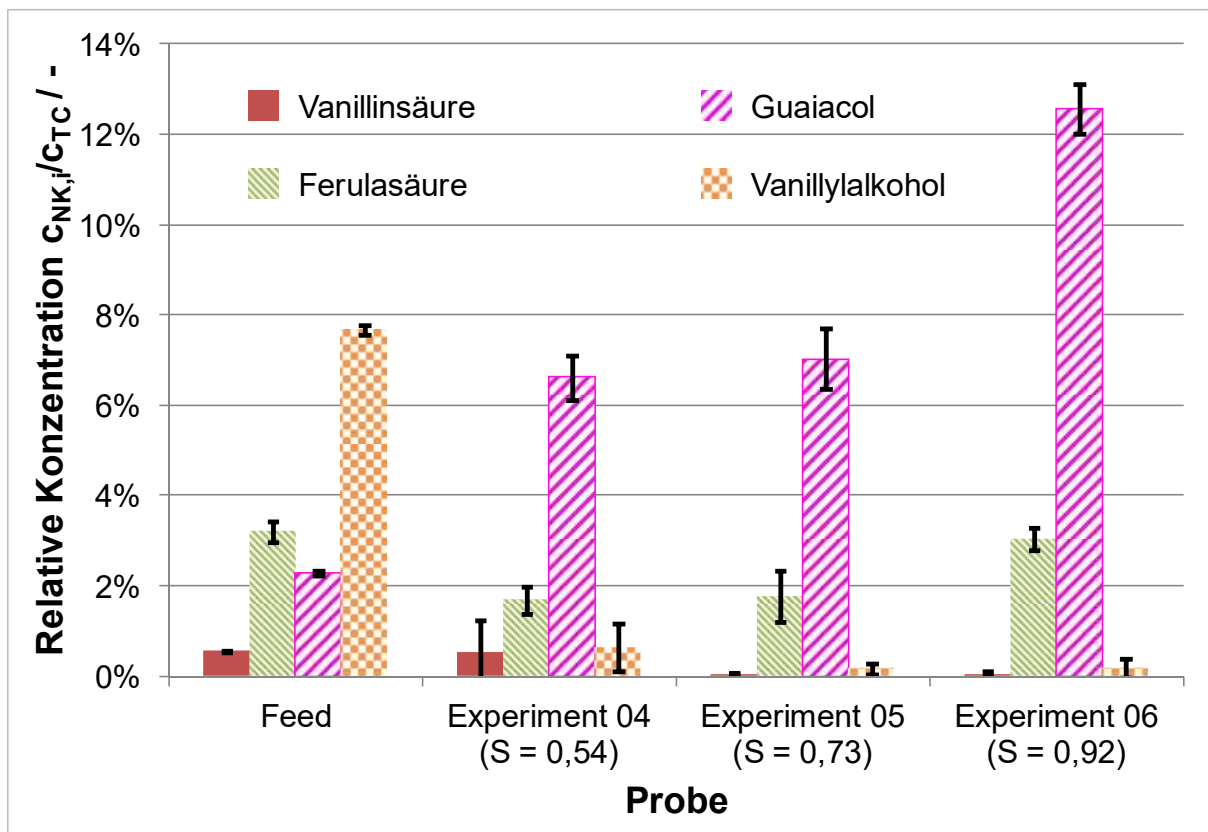


Abbildung 4-20: Vergleich der Zusammensetzung von Feedmaterial und Kristallinat von 3 Versuchen.

Wie **Abbildung 4-20** zeigt, wird für Guaiacol im Kristallisat für alle Versuche ein höherer Anteil als im Feedmaterial gemessen. Somit ist für diese Komponente von einer schlechten Trennbarkeit auszugehen. Der Anteil aller anderen NebenkompONENTEN ist im Kristallisat niedriger als im Feedmaterial, was bedeutet, dass bezüglich dieser Komponenten eine Aufreinigung erfolgt.

Mit dem Zwiebelschalenversuch wird zusätzlich nachvollzogen, welche Verteilung der NebenkompONENTEN über das Kristallisat festzustellen ist. Dazu wird das Kristallisat in insgesamt vier Stufen aufgelöst. An **Abbildung 4-21** ist zu erkennen, dass in den ersten drei Stufen eine Gleichverteilung der NebenkompONENTEN über das Kristallisat vorliegt. Erst bei einer vollständigen Auflösung des Kristallisats in Stufe 4 wird ein erhöhter Anteil an allen NebenkompONENTEN gefunden.

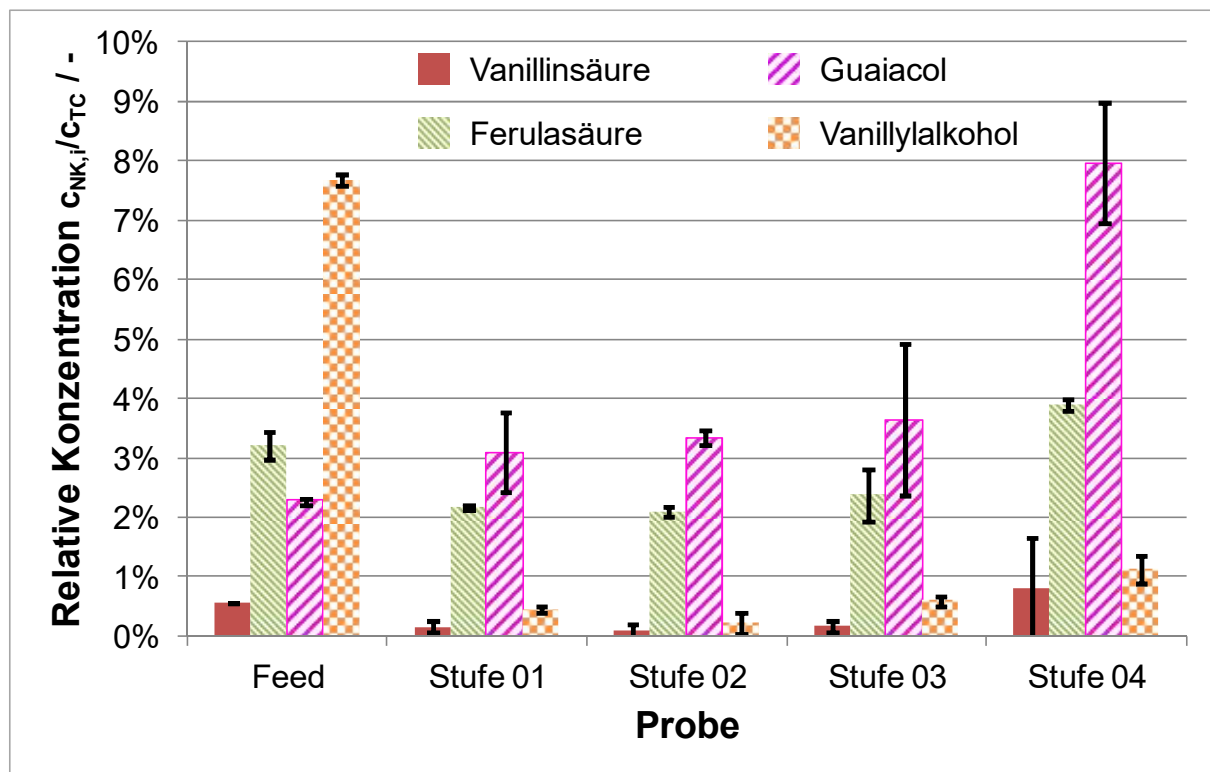


Abbildung 4-21: Zusammensetzung des Kristallisats eines Versuches, analysiert mittels Zwiebelschalenversuch.

Somit handelt es sich bei den Verunreinigungen wahrscheinlich um einen direkten Einbau in den Kristall. Dagegen ist die Adsorption von Mutterlauge auf der Kristalloberfläche als Hauptursache für die Verunreinigung des Kristallisats auszuschließen, da in diesem Fall die Konzentration der NebenkompONENTEN im ersten Schritt deutlich höher sein müsste als in den darauffolgenden Schritten.

4.6 Keimbildungskinetik

4.6.1 Literaturübersicht

Die Keimbildung ist der Vorgang, bei dem neue Partikel aus einer übersättigten Phase heraus gebildet werden [Garside 2002]. Dabei entstehen bei der homogenen Primärkeimbildung neue Partikel durch reversible Anlagerung von Elementarbausteinen zu einem Cluster [Mullin 2001].

Die Keimbildungsrate der homogenen Primärkeimbildung kann an Hand der Theorie abhängig von der Enthalpiedifferenz zwischen den beiden Phasen berechnet werden [Mersmann 2005, Mullin 2001, Myerson 1993b]. Die freie Enthalpie wird dazu in einen oberflächenbezogenen und einen volumenbezogenen Anteil unterteilt, die jeweils quadratisch beziehungsweise kubisch vom Radius des Partikels abhängen [Beckmann 2013c]. Die daraus erhaltene Summenkurve weist ein Maximum auf, welches die kritische Keimgröße beschreibt [Mullin 2001] und mit dessen Kenntnis die Keimbildungsrate berechnet wird.

Die Bestimmung der Keimbildungskinetik ist neben der Berechnung aus der Theorie experimentell durch Messung der Breite des metastabilen Bereichs [Mitchell 2010, Titiz-Sargut 2002] sowie der Induktionszeit [Mitchell 2011b, Schöll 2006] möglich. Messungen der Induktionszeit sind vergleichsweise schwierig, da die Probe sehr schnell auf eine Temperatur abgekühlt werden muss, die im Anschluss konstant zu halten ist. Die polytherme Methode zur Messung der Breite des metastabilen Bereichs ist dagegen experimentell einfach durchzuführen. Methoden zur Auswertung der Messungen und Berechnung der Kinetik existieren [Kubota 2008, Nývlt 1970, Sangwal 2009, Yang 2017] und werden in der Arbeit von Gherras [Gherras 2012] verglichen.

In industriellen Prozessen wird die Keimbildung hauptsächlich als induzierte Keimbildung mittels Begasung [Kleetz 2016] oder Ultraschall [Wohlgemuth 2013] zur Erzeugung definierter Impfkristalle genutzt.

4.6.2 Auswertung

Die Keimbildung wird am Beispiel des Systems Vanillin in Wasser untersucht, um eine Abschätzung zur Breite des metastabilen Bereichs zu treffen und eine reproduzierbare Erzeugung von Impfkristallen zu ermöglichen. Die Versuche im Rührkessel weisen eine starke Streuung der Temperatur auf, bei der die Keimbildung einsetzt, wie **Abbildung 4-22**

zeigt. Außerdem findet die Keimbildung bei einigen Versuchen nicht in der Suspension, sondern an der Wand des Rührkessels oder an den Einbauten (Rührer, Thermometer) statt.

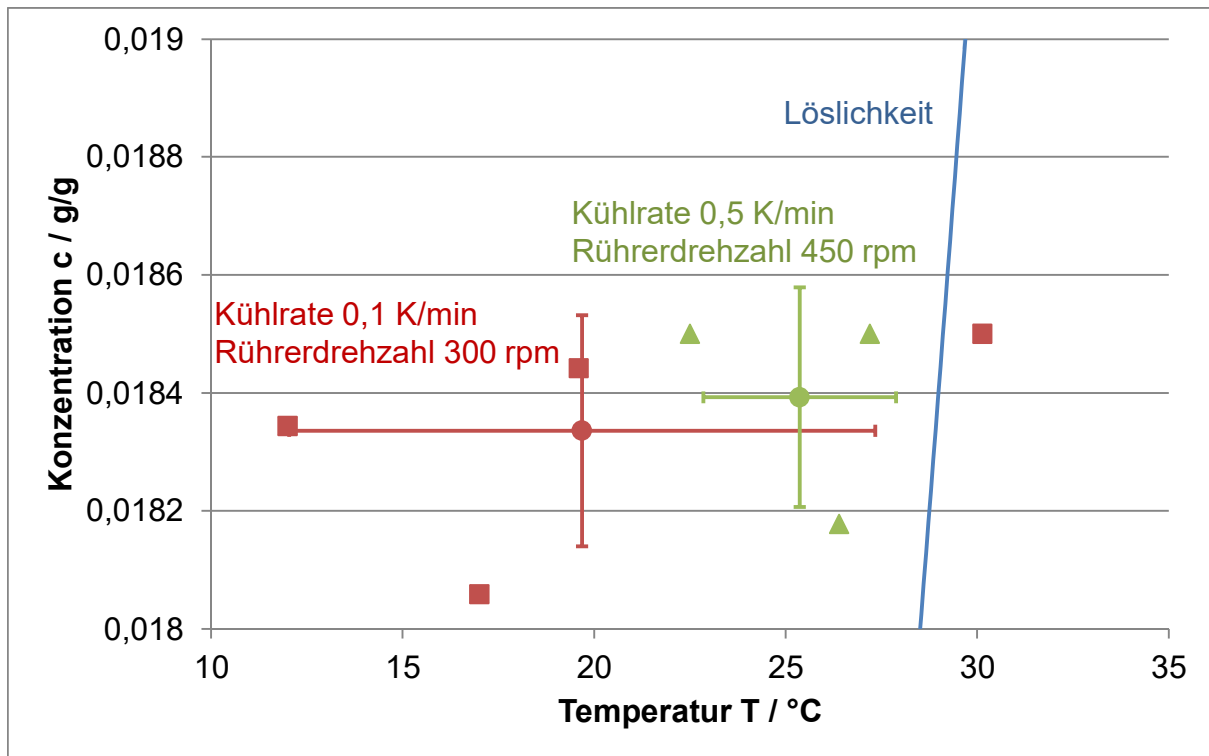


Abbildung 4-22: Ergebnis der Versuche zur Keimbildung von Vanillin in Wasser. Quadrate und Dreiecke zeigen die einzelnen Messergebnisse bei den jeweils angegebenen Betriebsparametern. Punkte repräsentieren den Mittelwert der Versuche mit der zugehörigen Standardabweichung.

Die stark unterschiedlichen Ergebnisse sind darauf zurückzuführen, dass die Breite des metastabilen Bereichs eine statistisch verteilte Größe ist, die von vielen Parametern abhängig ist. Einen Einfluss können unter anderem die Rührerdrehzahl, der Temperaturgradient, das Probenvolumen, die Temperatur zur Auflösung der Kristalle sowie die Detektionsmethode für die ersten Partikel haben [Mersmann 2001b].

Die Ergebnisse zeigen, dass die Breite des metastabilen Bereichs mit den vorhandenen Mitteln nicht exakt bestimmt werden kann. In der Literatur werden deshalb an Stelle von einem Wert für die Breite des metastabilen Bereichs Wahrscheinlichkeitsverteilungen für die Nukleation abhängig von der Temperaturdifferenz zur Löslichkeit angegeben [Kubota 2015, Liu 2014, Maggioni 2015]. Diese werden aus einer großen Zahl an parallelen Experimenten zur Keimbildung ermittelt, was einen entsprechend hohen Aufwand darstellt.

Dieser Aufwand zur exakten Bestimmung der Breite des metastabilen Bereichs wird in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt, da die Keimbildung nicht im Modell enthalten ist und

somit auch keine Bestimmung von Modellparametern erfolgt. Eine ungefähre Kenntnis der Breite des metastabilen Bereichs genügt, da nicht die Überlöslichkeitskurve den Betriebsbereich begrenzt, sondern der Übergang zur diffusionskontrollierten Wachstumskinetik.

Vorrangig ist für die Keimbildung ein stabiler Prozess zur Erzeugung von Impfkristallen erwünscht. Dafür ist es vorteilhaft, die Wartezeit, bis die Keimbildung einsetzt, durch einen Energieeintrag zu verkürzen. Der Energieeintrag kann entweder durch Rühren bei hoher Drehzahl oder durch die Aufgabe eines Ultraschall-Impulses erfolgen. In entsprechenden Experimenten wird festgestellt, dass der Energieeintrag des vorhandenen Rührers nicht ausreicht, um eine Keimbildung auszulösen. Mit der Aufgabe eines Ultraschall-Impulses wird dagegen zuverlässig die Keimbildung initiiert.

Zur reproduzierbaren Durchführung der Versuche mit Aufgabe eines Ultraschall-Impulses wird das Temperaturprofil gemessen und daran ein entsprechender Zeitpunkt zur Aufgabe des Pulses festgelegt. Das zugehörige Temperaturprofil mit dem Aufgabezeitpunkt ist in **Abbildung 4-23** angegeben. An Hand des Temperaturprofils und des Zeitpunktes für die Aufgabe des Ultraschall-Pulses ist eine reproduzierbare Durchführung gewährleistet.

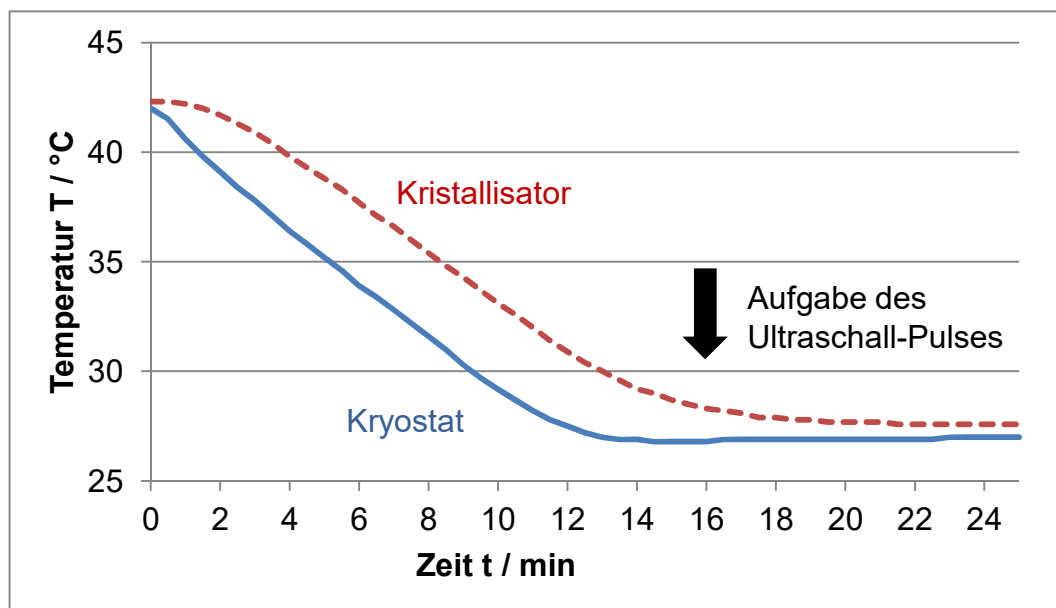


Abbildung 4-23: Temperaturverlauf von Kryostat und Innenraum des Rührkessels während der Versuche zur Keimbildung mit Ultraschall.

4.7 Agglomeration und Bruch

4.7.1 Partikelmessstechnik

Zur Bewertung des Einflusses von Agglomeration und Bruch auf die Kristallisation ist es erforderlich, die jeweils vorliegende Partikelgrößenverteilung zu messen. Hierzu gibt es spezielle Messverfahren, mit denen verschiedene Größen-Eigenschaften von Partikeln bestimmt werden können. **Abbildung 4-24** gibt einen Überblick über verschiedene Partikelmessverfahren, die im Bereich Kristallisation genutzt werden, und deren jeweiligen Messbereich. Darüber hinaus gibt es weitere Messverfahren [Stieß 2009, Tränkler 2014], die hier nicht betrachtet werden. Die genannten Messverfahren unterscheiden sich nicht nur in ihrem Messbereich, sondern auch in der Größen-Eigenschaft, die jeweils gemessen wird.

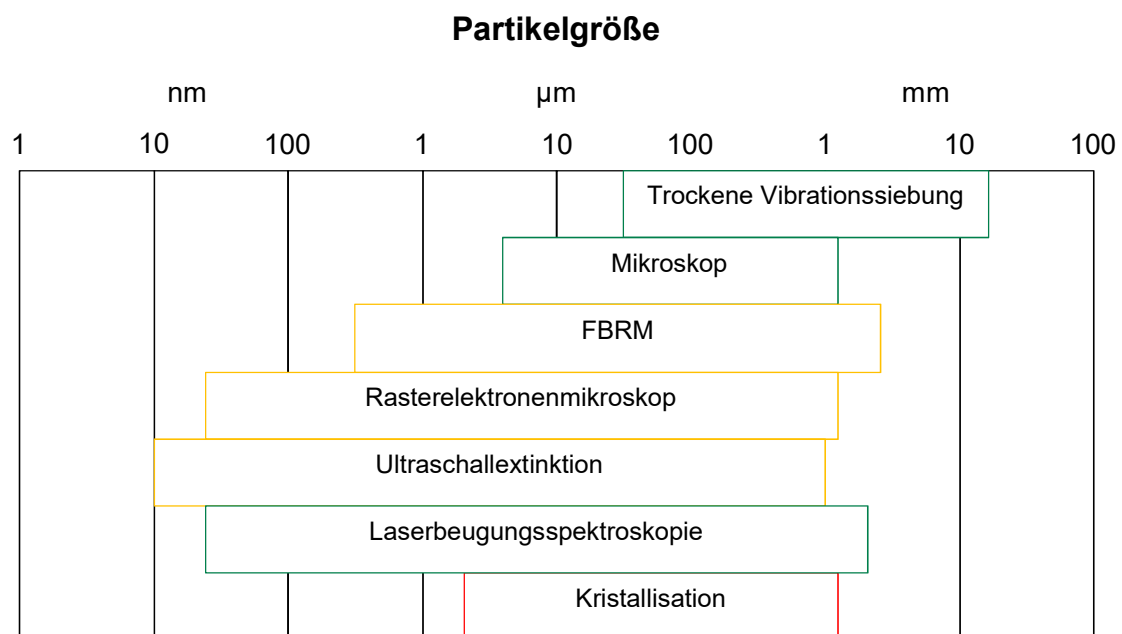


Abbildung 4-24: Messverfahren zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung und deren Messbereich [Mollet 2000, Nichols 2011, Stieß 2009].

Mit einer Siebung wird die Partikelgröße für kompakt geformte Partikel aus der maximalen Projektionsfläche bestimmt, wohingegen stäbchenförmige Partikel ein Sieb mit kleinerer Apertur noch passieren können. Die Maschenweite des Siebes kann also deutlich von der tatsächlichen Partikelgröße abweichen.

Abbildende Verfahren wie die Mikroskopie oder die Messung mittels QICPIC® bestimmen die Partikelgröße jeweils aus einer Projektionsfläche, die jedoch von der Orientierung des Partikels abhängig ist. Die Mikroskopie weist Messabweichungen sowohl bezüglich der

Auflösung der jeweils verwendeten Kamera als auch bezüglich der Statistik auf [Sommer 1976].

Mittels Laserbeugungsspektroskopie wird ein dem Partikelvolumen äquivalenter Kugeldurchmesser bestimmt [Kaye 1999, Tränkler 2014]. Dieses folgt aus dem Beugungsmuster, welches das Partikel beim Durchtritt durch den Laserstrahl erzeugt und ist von der Orientierung des Partikels und dessen optischen Eigenschaften abhängig [Zeng 2011].

Neben den klassischen Messverfahren erfolgt zunehmend der Einsatz von online-Messtechnik zur Entwicklung von Kristallisationsverfahren [Schorsch 2014, Simone 2014]. Zur Bestimmung der Kristallform und der Kristallgröße werden hierbei Particle Vision Measurement als bildgebendes Verfahren und Focused Beam Reflectance Measurement (FBRM) zur Bestimmung einer Sehnenlänge der Projektionsfläche eingesetzt [Mettler-Toledo, Mostafavi 2014, Schöll 2012]. Die überwiegend sondenbasierten Messverfahren weisen je nach verwendetem Messgerät unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Bildqualität und der Bildauswertung auf.

Um eine Auswahl aus den verschiedenen Messverfahren zu ermöglichen, werden mit den verschiedenen Messverfahren Testmessungen durchgeführt. Dazu wird die jeweils für die Messung erforderliche Menge an Vanillin-Kristallen aus der gleichen Grundgesamtheit entnommen und vermessen. Eine Übersicht der untersuchten Messverfahren mit den zugehörigen Probenmengen und der jeweils genutzten Dispergierung ist in **Tabelle 4-4** zu finden.

Tabelle 4-4: Übersicht der untersuchten Partikelmessverfahren mit benötigter Probenmenge und Dispergierung.

Messverfahren	Messgerät	Probenmenge	Dispergierung
Siebung	Siebturm, Waage	49,92 g	Keine
Mikroskop	Zeiss Axiolab	<0,1 g	Nadel zum Ziehen der Partikel auf dem Objektträger
Bildanalyse	QICPIC®	~ 1 g	RODOS® (Kollisionsbeanspruchung)
Laserbeugung (trocken)	HELOS®	~ 1 g	RODOS® (Kollisionsbeanspruchung)
Laserbeugung (nass)	LS 230	~ 1 g	In Wasser, mit Ultraschall (Bad, Sonde)
Bildanalyse	Externe CCD-Kamera	-	Entfällt, da online-Messtechnik

Wie an **Abbildung 4-25** und **Abbildung 4-26** zu erkennen ist, zeigen die verschiedenen Messungen sehr unterschiedliche Messergebnisse. Diese sind durch das jeweilige Messverfahren bedingt, wie auch eine Studie zum Vergleich mehrerer Messverfahren zeigt [Steinborn 2016]. Eine Umrechnung der Messergebnisse auf ein anderes Feinheitsmerkmal ist aus theoretischer Sicht möglich [Stieß 2009]. Hierfür muss ein Zusammenhang zwischen den beiden Feinheitsmerkmalen bekannt sein, der im Fall der unterschiedlichen Messverfahren in Formfaktoren besteht. Die Formfaktoren der untersuchten Partikel sind jedoch nicht genau bekannt, da die Partikel mit den Messverfahren stets zweidimensional erfasst werden. Ebenso erfordert eine Übertragung der Modellparameter auf andere Messmethoden die Kenntnis der Formfaktoren. Die inline-Messung und die zugehörige Auswertung der Messdaten bieten die Möglichkeit zu weiterer Forschung.

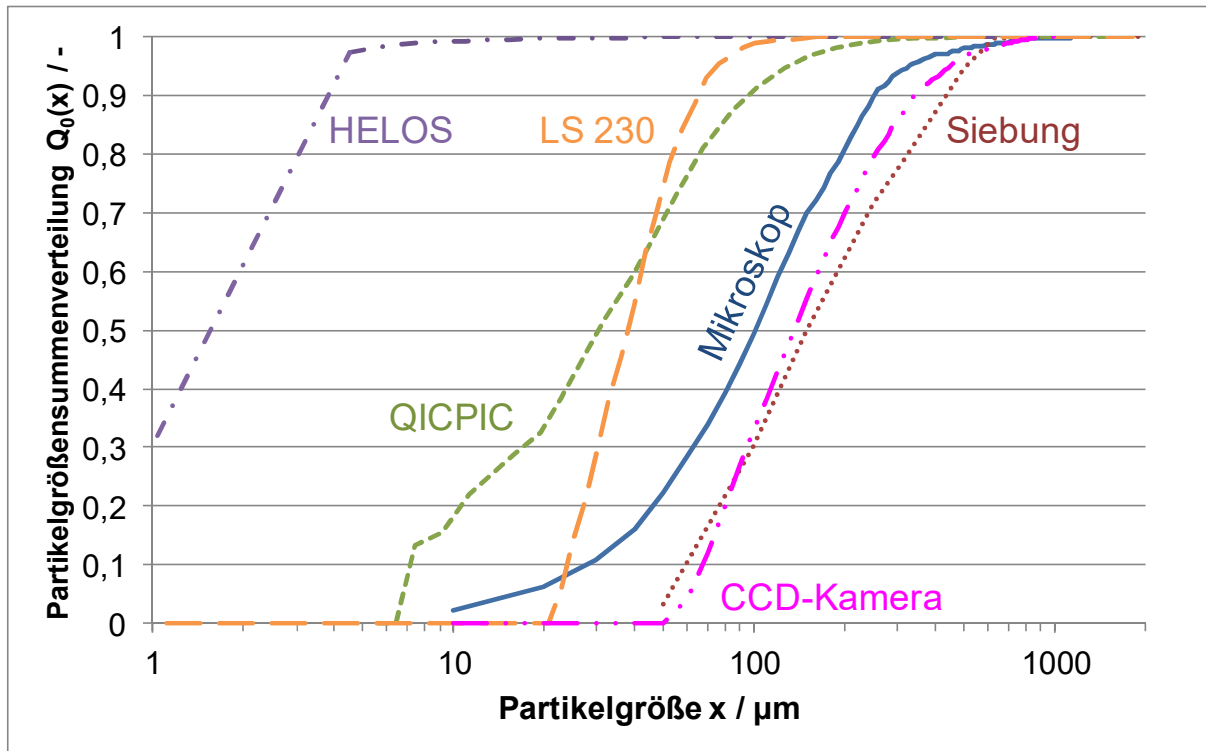


Abbildung 4-25: Ergebnis der Testmessung für verschiedene Partikelmessverfahren, Mengenangabe: Anzahl.

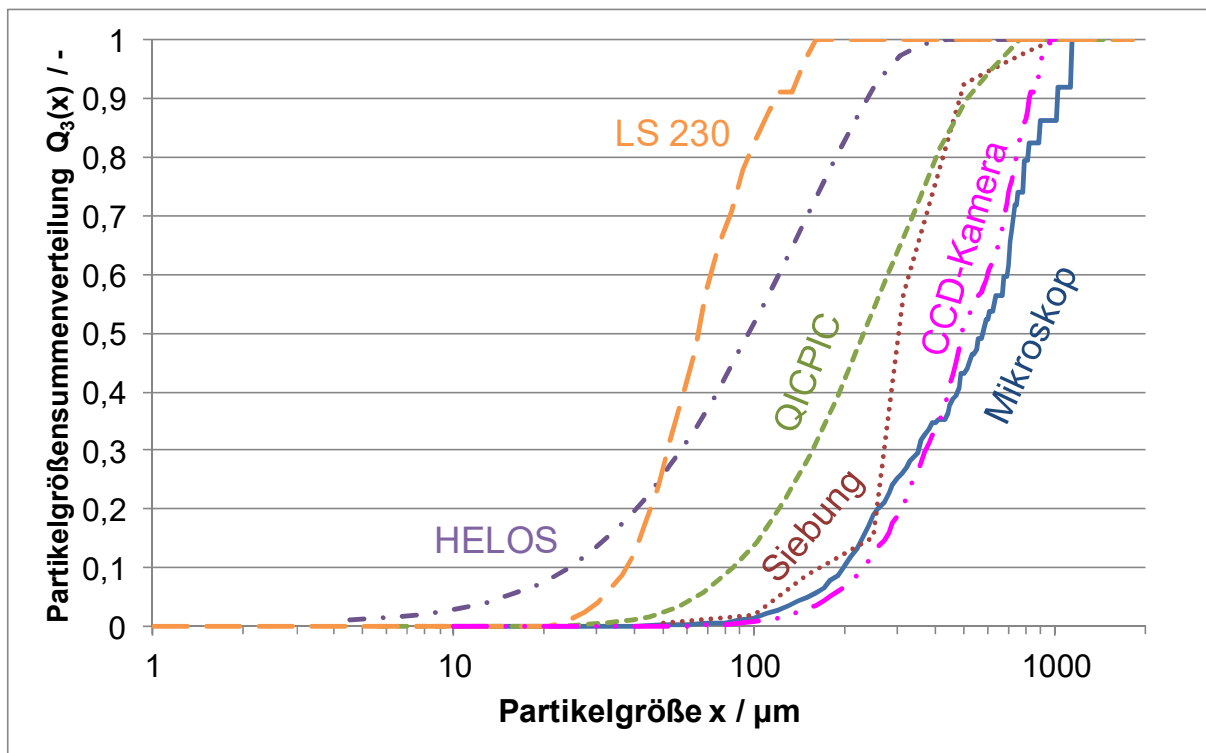


Abbildung 4-26: Ergebnis der Testmessung für verschiedene Partikelmessverfahren, Mengenangabe: Masse / Volumen.

Aus diesem Grund muss eine Entscheidung für eines der Messverfahren erfolgen, dessen Ergebnis zuverlässig, reproduzierbar und hinreichend genau ist. Außerdem sollten sich bei der Vermessung verschiedener Partikelkollektive Unterschiede deutlich feststellen lassen.

Bei allen Messungen, die mit der Dispergiereinheit RODOS® verknüpft sind, ist davon auszugehen, dass die Partikel in der Dispergiereinheit zerkleinert werden. Das Prinzip der Dispergiereinheit ist eine Kollisionsbeanspruchung der Partikel [Sympatec 2016], worauf Vanillin-Kristalle sehr empfindlich reagieren.

Die Messung mittels Nassdispergierung ist durch eine teilweise Auflösung der Kristalle im Dispergiermittel Wasser zu kleineren Partikelgrößen verschoben. Außerdem sind die Benetzung und das Sedimentationsverhalten der Kristalle schlecht, wodurch eine geringe Partikelkonzentration im Messbereich der Küvette vorliegt. Daraus folgt, dass das Messgerät nicht im Bereich der optimalen Partikelkonzentration misst.

Auf den Bildern der CCD-Kamera werden feine Partikel nur sehr schlecht erkannt und fehlen dementsprechend in der Verteilung. Dies ist durch eine Überdeckung durch größere Partikel sowie eine Überstrahlung durch die Lichtquelle zu erklären.

In **Abbildung 4-27** ist eine Aufnahme der in den Experimenten erzeugten Vanillin-Kristalle zu sehen. Die Kristalle weisen eine stäbchen- bis plättchenartige Form auf, die anfällig für einen Bruch ist. Weiterhin sind Messungen, in denen die Länge als Durchmesser einer volumengleichen Kugel bestimmt wird, je nach Orientierung der länglichen Partikel mit großen Abweichungen von der tatsächlich charakteristischen Länge des Partikels behaftet. Darüber hinaus führt die hohe Lichtdurchlässigkeit der Kristalle zu einem geringen Anteil an gebeugtem Licht im Vergleich zu transmittiertem Licht.

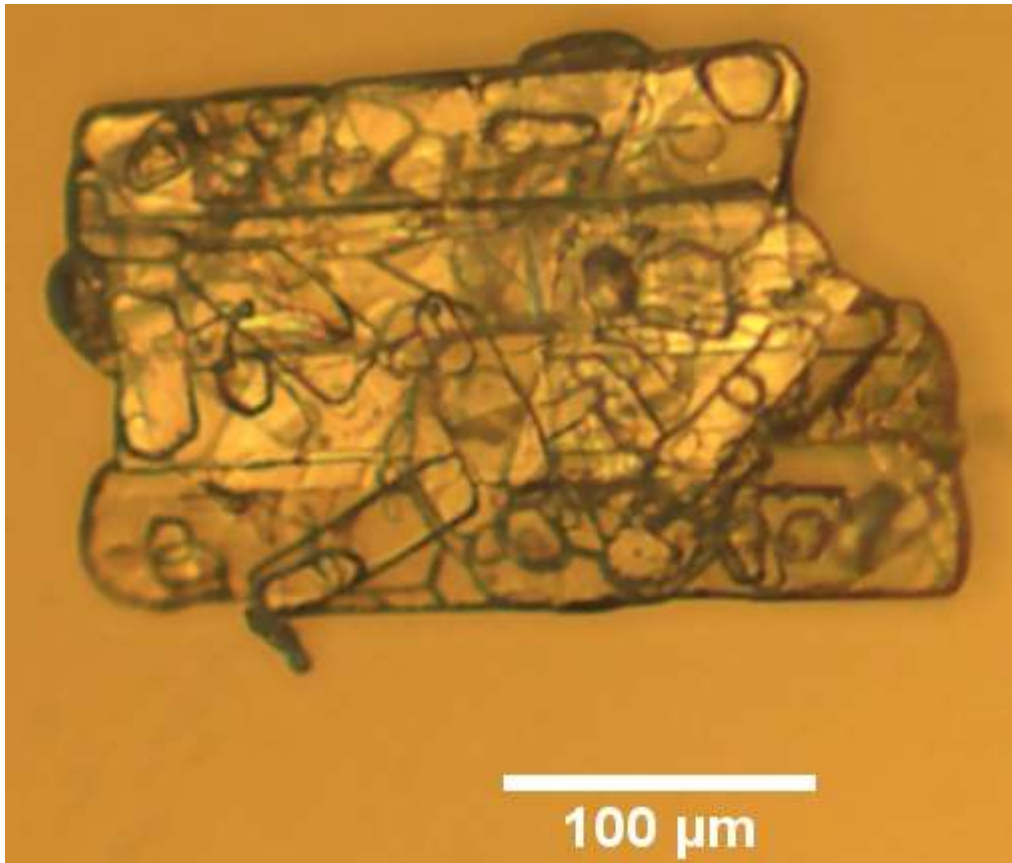


Abbildung 4-27: Mikroskopaufnahme eines Vanillin-Kristalls.

Industriell wird zur Prozessentwicklung der Kristallisation häufig Laserbeugung als alleiniges Messverfahren genutzt. Weitere Messungen werden entweder zur Ergänzung durchgeführt oder für den Fall, dass eine Laserbeugungsmessung auf Grund der Partikelform nicht funktioniert. Wichtig für die Auswahl des Messverfahrens ist insbesondere die Reproduzierbarkeit. Auf Grund der oben gezeigten Ergebnisse wird für die weiteren Messungen in dieser Studie die Mikroskopie als Messverfahren ausgewählt.

Mit Gleichung (42) ist eine Berechnung möglich, wie viele Partikel für eine bestimmte Genauigkeit des Medianwertes ausgezählt werden müssen [Sommer 1976]. Das zugehörige Berechnungsergebnis ist in **Tabelle 4-5** gegeben. Auf dieser Grundlage werden bei den weiteren Versuchen mindestens 1000 Partikel ausgezählt, sodass in jedem Fall ein Trend zu erkennen ist.

$$N = \frac{t^2}{f_p^2} \cdot Q_0 \cdot (1 - Q_0) \quad (42)$$

Tabelle 4-5: Berechnungsergebnis zur Anzahl an Partikeln, die für eine bestimmte Genauigkeit jeweils erforderlich ist [Sommer 1976].

Probefehler	Wahrscheinlichkeit			
	50%	90%	95%	99%
0,1%	113.569	676.506	960.400	1.658.944
0,5%	4.543	27.060	38.416	66.358
1,0%	1.136	6.765	9.604	16.589
2,0%	284	1.691	2.401	4.147
5,0%	45	271	384	664
10,0%	11	68	96	166

4.7.2 Versuchsergebnisse

Für die Versuche zu Agglomeration und Bruch müssen die Partikelgrößenverteilung der beiden Siebfraktionen bestimmt werden. Das Analysenergebnis ist in **Abbildung 4-28** aufgetragen. Daran ist erkennbar, dass im Feingut deutlich feinere Partikel vorliegen und die groben Partikel durch die Siebung ausgeschlossen werden. Das Grobgut dagegen weist annähernd die gleiche Partikelgrößenverteilung wie das Aufgabegut auf. Dies ist damit zu erklären, dass Vanillin-Kristalle vergleichsweise schlechte Fließeigenschaften haben und gut aneinander haften. Die kleineren Kristalle verbleiben also im Grobgut, da diese an der Oberfläche der größeren Partikel haften.

Die Kinetik von Agglomerations- und Bruchvorgängen wird von der Strömung im Rührkessel und den Kollisionen der Partikel untereinander sowie mit der Wand und den Einbauten des Rührkessels bestimmt [Beckmann 2013a]. Dementsprechend sind die Rührerdrehzahl und die Partikelkonzentration die wichtigsten Einflussparameter auf die Vorgänge Agglomeration und Bruch. Diese Parameter werden in den Versuchen systematisch variiert.

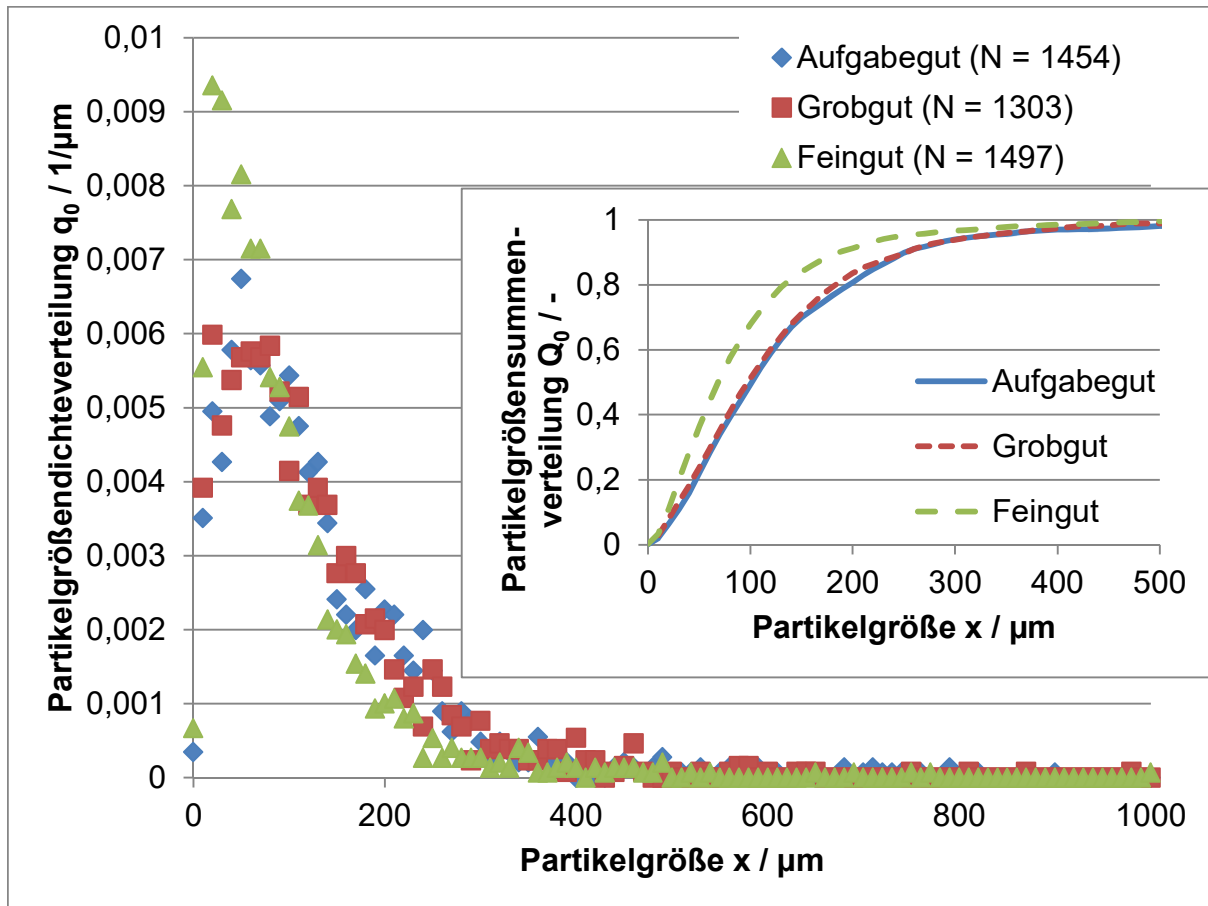


Abbildung 4-28: Ergebnis der Mikroskop-Analyse der Partikelgrößenverteilung von Aufgabegut, Grobgut und Feingut.

Wie für alle anderen Modellparameter auch ist für die Bestimmung der Parameter für Agglomeration und Bruch eine Trennung in separate Experimente erforderlich. Offensichtlich sind jedoch bei Rührerdrehzahlen, die für eine Kristallisation im Labormaßstab üblicherweise genutzt werden [Codan 2013, Ó'Ciardhá 2011], beide Effekte von Bedeutung. Ein Ausschluss eines der beiden Effekte ist nur bei Rührerdrehzahlen außerhalb des Betriebsbereiches einer Kristallisation möglich.

Ein Bruch von Partikeln ist bei hohen Scherspannungen im umgebenden Fluid und bei heftigen Kollisionen der Partikel zu erwarten. Daher wird die Bruchkinetik bei hohen Rührerdrehzahlen zwischen 400 und 600 rpm untersucht. Höhere Rührerdrehzahlen sind auf Grund der zu starken Thrombenbildung auszuschließen. Agglomeration von Partikeln ist dagegen bei niedrigeren Rührerdrehzahlen zu erwarten, weshalb die zugehörigen Experimente bei Rührerdrehzahlen zwischen 50 und 150 rpm erfolgen. Für alle Versuche wird die Partikelkonzentration zwischen 2 und 6 g/l variiert, da dies der Partikelkonzentration während der Kristallisation entspricht.

Aus der jeweiligen Partikelgrößenverteilung eines Versuches werden der Medianwert x_{50} sowie die Breite der Partikelgrößenverteilung $x_{90} - x_{10}$ durch lineare Interpolation der Summenverteilung berechnet, welche zuvor durch Integration nach der Trapezregel bestimmt wird. Für jeden Medianwert werden außerdem die absolute und die relative Messabweichung bestimmt, wobei für die relative Messabweichung Gleichung (43) gilt [Stieß 2009]. Darin ist p der Anteil der Partikel im Interpolationsintervall bezogen auf die gesamte ausgewertete Anzahl an Partikeln. Mit der Berechnung der relativen Messabweichung nach Gleichung (43) wird eine Normalverteilung der Partikelgröße angenommen.

$$\Delta x_{50, \text{rel}} = t \cdot \sqrt{\frac{1 - p}{N \cdot p}} \quad (43)$$

Für alle Berechnungen zur Messabweichung des Medianwertes der Partikelgrößenverteilung wird ein Konfidenzintervall von 95 % angesetzt, sodass $t = 1,96$ beträgt. Wenn weiterhin die Anzahl der Partikel in der relevanten Klasse, in der der Medianwert der Verteilung liegt, als bekannt vorausgesetzt wird, ist mit Gleichung (43) eine Berechnung der relativen Abweichung abhängig von der Anzahl der Größenklassen auf einem festen Intervall und von der Anzahl der ausgezählten Partikel möglich.

Das Ergebnis dieser Berechnung ist in **Abbildung 4-29** für die Annahme dargestellt, dass in der relevanten Größenklasse so viele Partikel vorhanden sind, wie es der 6-fachen Breite einer Größenklasse bei einer Gesamtzahl von 1000 Partikeln entspricht. Diese Annahme gibt einen geschätzten Mittelwert über alle gemessenen Partikelgrößenverteilungen wieder und ist somit realistisch. Zur Berechnung der Partikelanzahl bei einer höheren Gesamtzahl wird eine lineare Skalierung genutzt.

Bei weniger als 7 Klassen wäre nach der obigen Annahme die Anzahl der Partikel in der relevanten Klasse größer als die Gesamtzahl der gezählten Partikel. Daher wird hier angenommen, dass alle Partikel in der relevanten Klasse liegen. In diesem Fall ist der Medianwert der Verteilung äquivalent zu dem arithmetischen Mittelwert, dessen relative Abweichung definitionsgemäß null beträgt.

Wie **Abbildung 4-29** zeigt, nimmt die relative Abweichung nicht nur mit der Anzahl der gezählten Partikel, sondern auch mit der Einteilung in weniger Klassen ab, weil sich bezogen auf die Gesamtzahl der Partikel in diesem Fall mehr Partikel in der relevanten Klasse befinden.

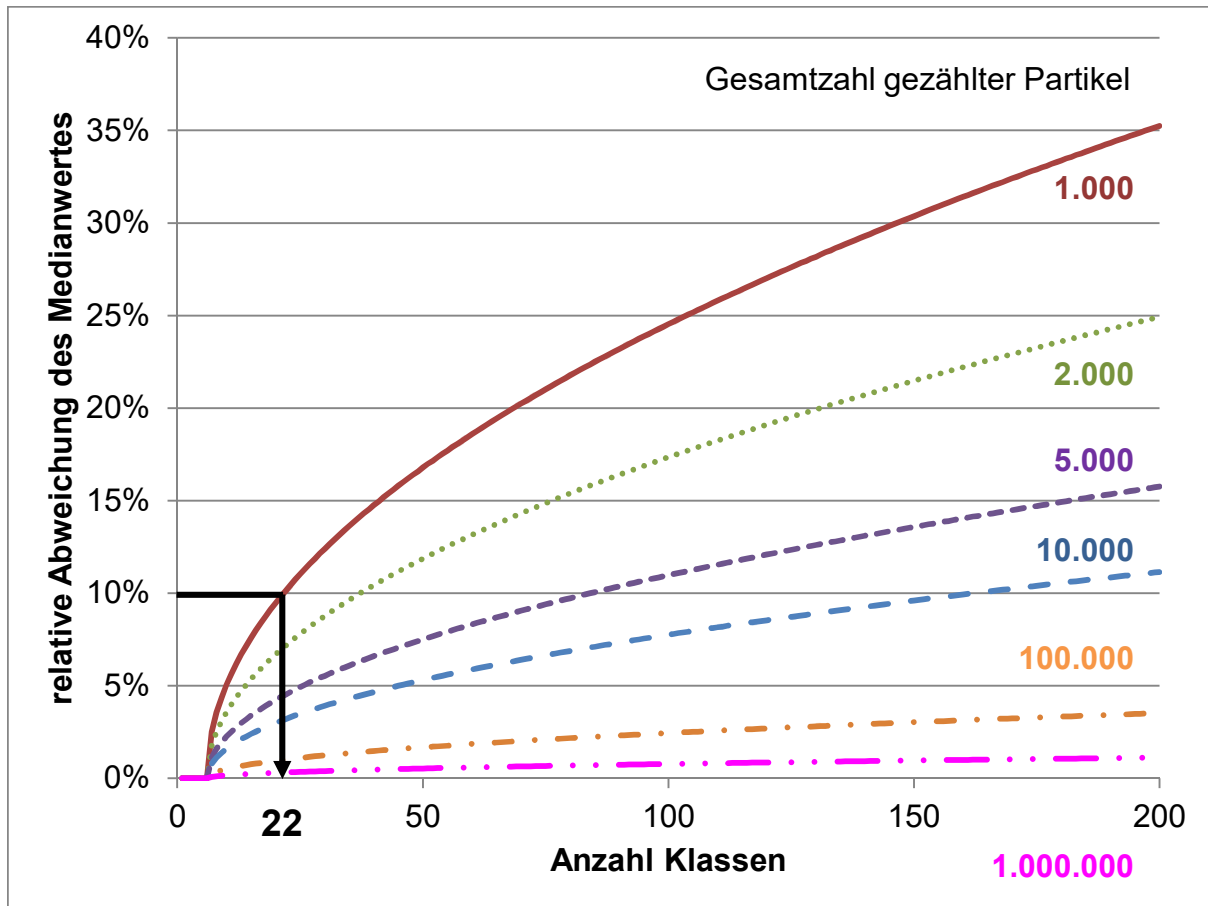


Abbildung 4-29: Relative Abweichung des Medianwertes einer Partikelgrößenverteilung.

Eine Minimierung der relativen Abweichung ist dementsprechend mit einer Änderung der Auswertung möglich. Zum Beispiel ist die relative Abweichung über alle Klassen gleichverteilt, wenn in jeder Klasse die gleiche Anzahl an Partikeln vorliegt. In diesem Fall liegt jedoch keine einheitliche Klassenbreite mehr vor. Weiterhin wird so die relative Abweichung insgesamt nicht minimiert und ist größer als in **Abbildung 4-29** angegeben. Die größere Abweichung ist darin begründet, dass bei einer Gleichverteilung der Partikelanzahl keine höhere Anzahl an Partikeln in der relevanten Klasse vorliegen kann.

Bei einer gegebenen Anzahl an gezählten Partikeln wird die minimale Messabweichung des Medianwertes für eine geringe Zahl an äquidistanten Klassen erreicht. Um die relative Abweichung bei unter 10 % zu halten, werden mindestens 1.000 Partikel pro Größenverteilung ausgezählt und in maximal 22 Klassen ausgewertet. Somit ist stets eine zuverlässige Bestimmung des Medianwertes innerhalb der Spezifikation gegeben.

Für jede gemessene Partikelgrößenverteilung wird der Medianwert als signifikantestes Merkmal mittels linearer Interpolation aus der zugehörigen Partikelgrößensummenverteilung berechnet. An Hand der Medianwerte, die in **Abbildung 4-30** dargestellt sind, ist ein

Überblick über alle Versuche zu Agglomeration und Bruch gegeben. Dabei stellen die horizontalen Linien den Medianwert der Partikelgrößenverteilung des Aufgabegutes mit der zugehörigen Messabweichung (gepunktet) und die Symbole den Medianwert der Partikelgrößenverteilung des Produktes dar. Die Rührerdrehzahl ist für jedes Experiment auf der Abszisse angegeben.

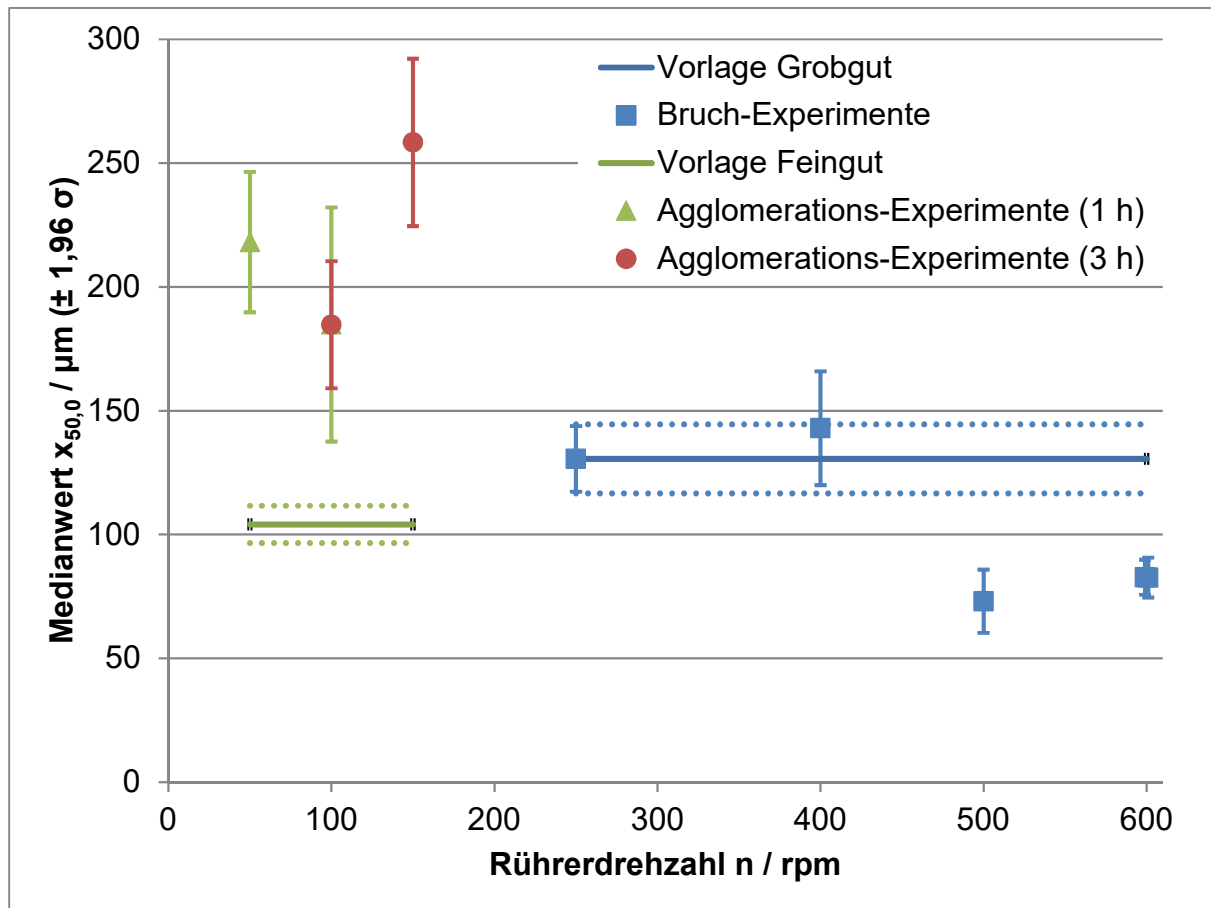


Abbildung 4-30: Medianwerte der Partikelgrößenverteilungen aus den Versuchen zu Agglomeration und Bruch.

An **Abbildung 4-30** ist zu sehen, dass die aufgestellte Hypothese bezüglich der Abhängigkeit von Agglomeration und Bruch von der Rührerdrehzahl bestätigt wird. Im Bereich niedriger Rührerdrehzahlen von 50 – 150 rpm werden die Partikel deutlich größer. Somit dominiert in diesem Bereich die Agglomeration. Für hohe Drehzahlen ist eine Reduzierung der mittleren Partikelgröße ab etwa 450 rpm erkennbar, sodass in diesem Bereich Bruchvorgänge dominant sind. Im dazwischen liegenden Bereich sind sowohl Agglomeration als auch Bruch von Bedeutung. Insbesondere bei einer Drehzahl von 250 rpm sind nur sehr geringe Veränderungen der Partikelgrößenverteilung zu beobachten. Somit

sind Agglomeration und Bruch bei dieser Rührerdrehzahl minimiert, sodass ein Optimum für die Experimente zur Bestimmung der Wachstumskinetik gefunden ist.

Zusätzlich zur Rührerdrehzahl wird die Partikelkonzentration im Bereich typischer Partikelkonzentrationen im Kristallisor von $2 \frac{\text{g}}{\text{l}}$ bis $6 \frac{\text{g}}{\text{l}}$ variiert. Wie die zwei Experimente bei einer Rührerdrehzahl von 600 rpm zeigen, wird kein signifikanter Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung festgestellt. An Hand der Variation der Dauer des Rührens wird ein kinetischer Effekt beobachtet. Da das Experiment bei 100 rpm keinen Unterschied im Medianwert der Partikelgrößenverteilung des Produktes nach 1 Stunde und nach 3 Stunden aufweist, wird die Rühdauer für das Experiment bei 50 rpm auf 1 Stunde reduziert.

Das Experiment bei 400 rpm zeigt einen leichten Anstieg des Medianwertes der Produkt-Partikelgrößenverteilung, welcher innerhalb der Messabweichung liegt. Dieses Ergebnis bedeutet nicht, dass Agglomerationseffekte bei dieser Rührerdrehzahl dominant sind. Es zeigt dagegen deutlich, dass eine Agglomeration von Partikeln bei dieser Rührerdrehzahl immer noch stattfinden kann. Somit bestätigt dieses Ergebnis, dass im Bereich mittlerer Rührerdrehzahlen sowohl Agglomeration als auch Bruch von Bedeutung sind.

4.7.3 Modellparameterbestimmung und Simulation

In den Experimenten und deren Auswertung wird bereits gezeigt, dass die wichtigste Kenngröße einer Partikelgrößenverteilungen deren Medianwert x_{50} ist. Dieser soll durch die Simulation möglichst exakt vorhergesagt werden. Dementsprechend werden die Modellparameter so bestimmt, dass der Medianwert mit minimaler Abweichung wiedergegeben wird.

Um die Simulation zu ermöglichen, muss die gemessene Partikelgrößenverteilung des jeweiligen Aufgabegutes interpoliert und damit geglättet werden. Zur Interpolation wird die Interpolationsfunktion gewählt, die die höchstmögliche Genauigkeit bietet. Um eine hohe Genauigkeit bei der Interpolation des Peaks zu erreichen, werden Nullwerte in der Verteilung von der Interpolation ausgeschlossen. Damit wird vermieden, dass das Interpolationsergebnis einer Geraden mit einem Funktionswert identisch null entspricht.

Zuerst werden die Parameter A_{Agg} und A_{Br} bestimmt. Für diese Bestimmung werden das Agglomerationsexperiment bei der Referenz-Rührerdrehzahl von 100 rpm und das Bruchexperiment bei der Referenz-Partikelkonzentration von $4 \frac{\text{g}}{\text{l}}$ bei einer Rührerdrehzahl von 500 rpm ausgewählt. Damit betragen die Brüche in den Gleichungen (10) und (11) jeweils 1 und der Exponent e_{Agg} hat auf das Ergebnis der Gleichung keinen Einfluss.

Mit den zugehörigen Simulationen werden die Parameter zu $A_{\text{Agg}}=113.000$ und $A_{\text{Br}}=20.000$ bestimmt. Die Übereinstimmung der experimentellen Daten mit dem Simulationsergebnis ist sehr hoch, wie **Abbildung 4-31** zeigt.

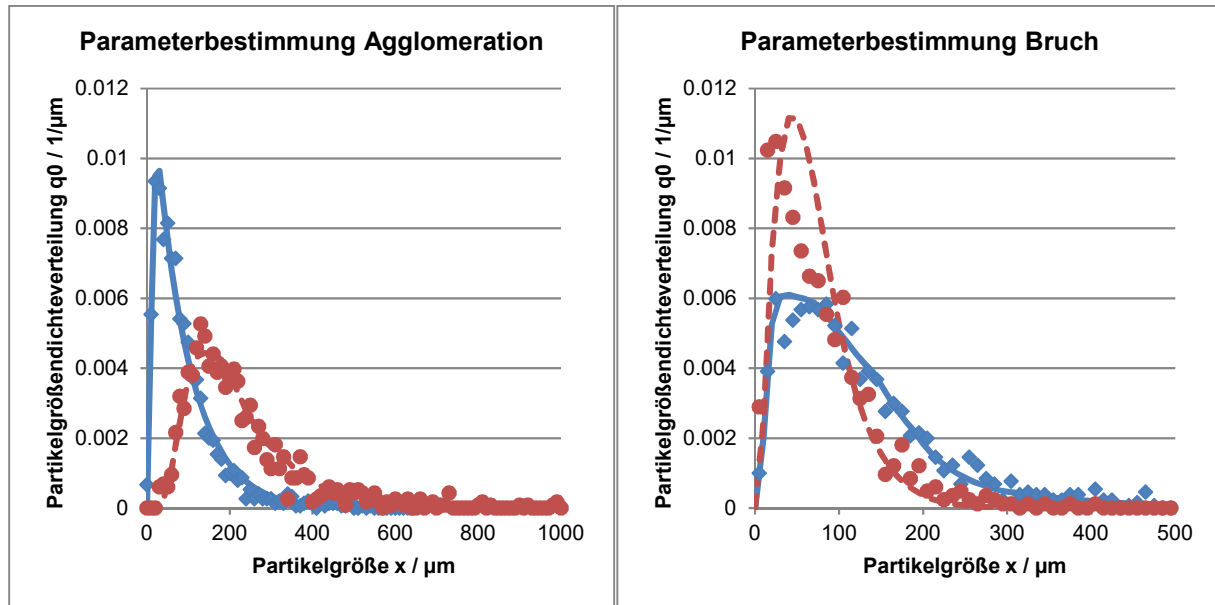


Abbildung 4-31: Bestimmung der Modellparameter A_{Agg} und A_{Br} aus Experimenten. Die Symbole zeigen Messdaten für \blacklozenge das Feedmaterial und \bullet das Produktmaterial. Linien repräsentieren — die Interpolation der Verteilung des Feedmaterials und --- das Simulationsergebnis für das Produktmaterial.

Der Exponent e_{Agg} wird mittels einer weiteren Simulation bestimmt, in der die bisherigen Parameter konstant gehalten werden und nur der Exponent verändert wird. Hierbei wird jedoch kein einheitlicher Wert für e_{Agg} gefunden, was darauf schließen lässt, dass das vorhandene Modell der Agglomeration nicht alle Effekte vollständig beschreiben kann.

Damit ist das Modell an Experimente bei niedriger und hoher Rührerdrehzahl angepasst. Um eine prädiktive Simulation von Experimenten zur Kristallisation zu ermöglichen, muss die Simulation bei der entsprechenden Rührerdrehzahl mit der Kombination aus den Modellen zu Agglomeration und Bruch durchgeführt werden. Dabei besteht die Möglichkeit, den Parameter e_{Agg} zu bestimmen. Wie in **Abbildung 4-32** dargestellt, liefert der Exponent $e_{\text{Agg}} = 0,9$ eine gute Übereinstimmung des Simulationsergebnisses mit den Messdaten.

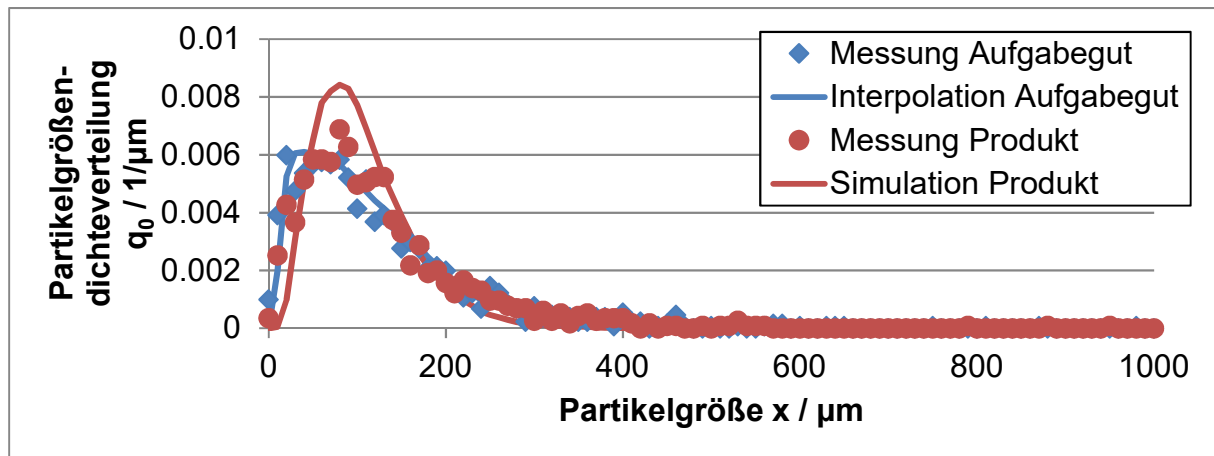


Abbildung 4-32: Simulation bei einer Rührerdrehzahl von 250 rpm und Bestimmung des Parameters e_{Agg} .

5. Modellvalidierung

5.1 Validierung der Teilmodelle

Zur Modellvalidierung werden weitere Experimente ähnlich zu den vorherigen durchgeführt. Dabei wird analog zur Modellparameterbestimmung die Untergliederung des Modells in Teilmodelle beibehalten.

Die Angabe der Löslichkeit erfolgt als Interpolation von Messdaten. Da kein prädiktives Modell vorliegt, ist auch eine Validierung dieses Teilmodells ausgeschlossen.

Das Modell der Wärmeübertragung wird mit einem zweiten Kühlexperiment bei einer anderen Kühlrate validiert. Hier zeigt die Simulation eine exakte Übereinstimmung mit den experimentellen Daten, sodass das Teilmodell valide ist. Auf eine Überprüfung mit einem zweiten Apparat wird verzichtet, da das Teilmodell zur Wärmeübertragung in der Literatur ausführlich dokumentiert ist [VDI-GVC 2013].

Die Validierung des Modells der Wachstumskinetik ist mittels Vorhersage eines weiteren Experiments zum isothermen Abbau einer Übersättigung möglich. Hierzu zeigt die Verifizierung des Modells an Hand der Konzentrationsverläufe, dass das Modell auch alle zusätzlich durchgeführten Versuche beschreibt.

5.2 Statistische Bewertung

Zur Bewertung der Ergebnisse des Modells werden sowohl die Modellparameter als auch die Betriebsparameter variiert. Die Variation erfolgt dabei jeweils nach einem teilfaktoriellen DoE-Plan mit insgesamt 16 Simulationen und einer zusätzlichen Simulation zur Bestimmung des Center-Point.

In **Tabelle 5-1** sind die Modellparameter mit ihren jeweiligen Variationsbereichen zusammengefasst, wobei die Variationsbereiche so gewählt sind, dass sie der jeweiligen Unsicherheit des Parameters entsprechen. Für die Löslichkeit ist das eine Messabweichung von $\pm 3 \%$, die sich aus der Fehlerrechnung nach Abschnitt 4.2.3 ergibt. Diese Abweichung kann sehr gut durch Variation des Parameters A_{eq} um $\pm 3 \%$ abgebildet werden. Dagegen wird der Parameter B_{eq} als nicht sensitiv festgestellt und deshalb vernachlässigt. Die relative Unsicherheit des Vorfaktors der Wachstumskinetik k_G folgt aus der linearen Abhängigkeit des Parameters von der relativen Anfangs-Übersättigung mittels einer Berechnung zur Fehlerfortpflanzung. Da die relative Abweichung der relativen Anfangs-Übersättigung, welche sich aus der Addition der fortgepflanzten Messabweichung von Löslichkeit und

gemessener Konzentration ergibt, sehr groß ist, ist die relative Unsicherheit des Parameters $\pm 100\%$. Dies würde jedoch bedeuten, dass die untere Grenze des Variationsbereiches null sein müsste, was zu einem Simulationsergebnis führt, welches kein Wachstum aufzeigt und somit für die Auswertung nicht sinnvoll ist. Diese untere Grenze (von -100%) liegt also weit außerhalb der Unsicherheit, sodass die untere Grenze auf -50% gesetzt wird. Die Variation des Exponenten der Wachstumskinetik g entspricht der Standardabweichung des Parameters nach der Modellparameterbestimmung und beträgt $\pm 10\%$. Für die Parameter zu Agglomeration und Bruch (A_{Agg} , e_{Agg} und A_{Br}) erfolgt die Variation so, dass die Abweichung der Parameter jeweils einer relativen Messabweichung von $\pm 15\%$ entspricht.

Tabelle 5-1: Variation der Modellparameter.

Beschreibung	Parameter	Wert	Untere Intervallgrenze	Obere Intervallgrenze	Relative Variation
Löslichkeit	A_{eq}	0,004.9	0,004.7	0,005.0	$\pm 3\%$
Vorfaktor der Wachstumskinetik	k_G	0,15	0,075	0,3	+ 100 % - 50 %
Exponent der Wachstumskinetik	g	1,33	1,197	1,463	$\pm 10\%$
Vorfaktor der Agglomeration	A_{Agg}	113.000	99.440	126.560	$\pm 12\%$
Exponent der Agglomeration	e_{Agg}	0,9	0,603	1,197	$\pm 33\%$
Vorfaktor des Bruchs	A_{Br}	20.000	18.500	21.500	$\pm 7,5\%$

Zur Auswertung wird zunächst ein Screening vorgenommen, bei dem nur die signifikantesten Parameter in das statistische Modell eingehen. Im Ergebnis kann das statistische Modell die Simulationsdaten mit sehr guter Genauigkeit und einem engen Konfidenzintervall beschreiben. Die Parameter der Wachstumskinetik und der Löslichkeit haben dabei den größten Einfluss auf die Ausbeute, während die charakteristischen Partikelgrößen von den Parametern zu Agglomeration und Bruch abhängen. Für die Reinheit wird dagegen keine signifikante Abhängigkeit von den Parametern gefunden.

Die Variation der Betriebsparameter erfolgt nach dem gleichen Vorgehen wie für die Modellparameter. Die zugehörigen Variationsbereiche sind in **Tabelle 5-2** angegeben. Dabei ist die Abweichung der Rührerdrehzahl als niedriger bekannt als der hier angesetzte Wert. Die Abweichung der Temperatur und der Startkonzentration an Vanillin ergeben sich aus der jeweiligen Messabweichung. Die Impfmasse kann wesentlich genauer gewogen werden als mit $\pm 10 \%$. Dieser Wert spiegelt die Abweichung zwischen verschiedenen Experimenten wieder. Die Variation der Konzentration der NebenkompONENTEN ist sehr groß um typische Abweichungen der Zusammensetzung der untersuchten Fermentationsbrühe zu erfassen.

Tabelle 5-2: Variation der Betriebsparameter.

Beschreibung	Parameter	Wert	Untere Intervallgrenze	Obere Intervallgrenze	Relative Variation
Rührerdrehzahl	n / rpm	250	247,5	252,5	$\pm 1 \%$
Temperatur	T / °C	20,6	20,5	20,7	
Impfmasse	m_I / g	0,02	0,018	0,022	$\pm 10 \%$
Anfangs-konzentration	c_{ini} / g/g	0,018.4	0,018.0	0,018.7	$\pm 2 \%$
Anfangs-konzentration	$c_{S1,ini}$ / g/g	$2,7564 \cdot 10^{-5}$	0	$1,102.6 \cdot 10^{-4}$	- 100 % + 300 %
der Neben-	$c_{S2,ini}$ / g/g	$1,0836 \cdot 10^{-5}$	0	$3,2508 \cdot 10^{-5}$	- 100 % + 200 %
komponenten	$c_{S3,ini}$ / g/g	0,000.4	0	0,000.8	$\pm 100 \%$

Auch hier wird in der Auswertung des statistischen Modells eine gute Genauigkeit mit engen Konfidenzintervallen festgestellt. Die Ausbeute ist dabei von der Startkonzentration an Vanillin und der Temperatur abhängig. Für die Reinheit wird eine schwache Abhängigkeit von den Konzentrationen der NebenkompONENTEN gefunden. Die charakteristischen Partikelgrößen werden durch die Variation kaum verändert, sodass offensichtlich keine signifikante Abhängigkeit besteht.

5.3 Validierung des Gesamtmodells

Die Validität des Gesamtmodells wird durch den Vergleich prädiktiver Simulationen mit zugehörigen Batch-Experimenten überprüft. Die Ergebnisse hierzu sind in den nachfolgenden Abbildungen zusammengefasst. Darin stehen Symbole für gemessene Daten:

- ◆ Partikelgrößenverteilung des Feedmaterials,
- ▲ Partikelgrößenverteilung des Kristallisats,
- Konzentration an Vanillin und
- Ausbeute.

Linien repräsentieren die simulierten Daten zu:

- Partikelgrößenverteilung des Feedmaterials,
- Partikelgrößenverteilung des Kristallisats,
- - - Konzentration an Vanillin,
- · - Löslichkeit und
- Ausbeute.

Abbildung 5-1 zeigt die Simulation und experimentelle Daten für eine sehr niedrige relative Anfangs-Übersättigung ($S_0 = 0,09$). Auf Grund der daraus resultierenden geringen Triebkraft dauert es lange, bis die Konzentration des Vanillins abnimmt. Wegen der schnellen Kühlung ($\dot{T} = -0,157 \frac{\text{K}}{\text{min}}$) wird eine hohe Ausbeute erzielt, wobei das Kristallisat im Vergleich feinkörnig ist.

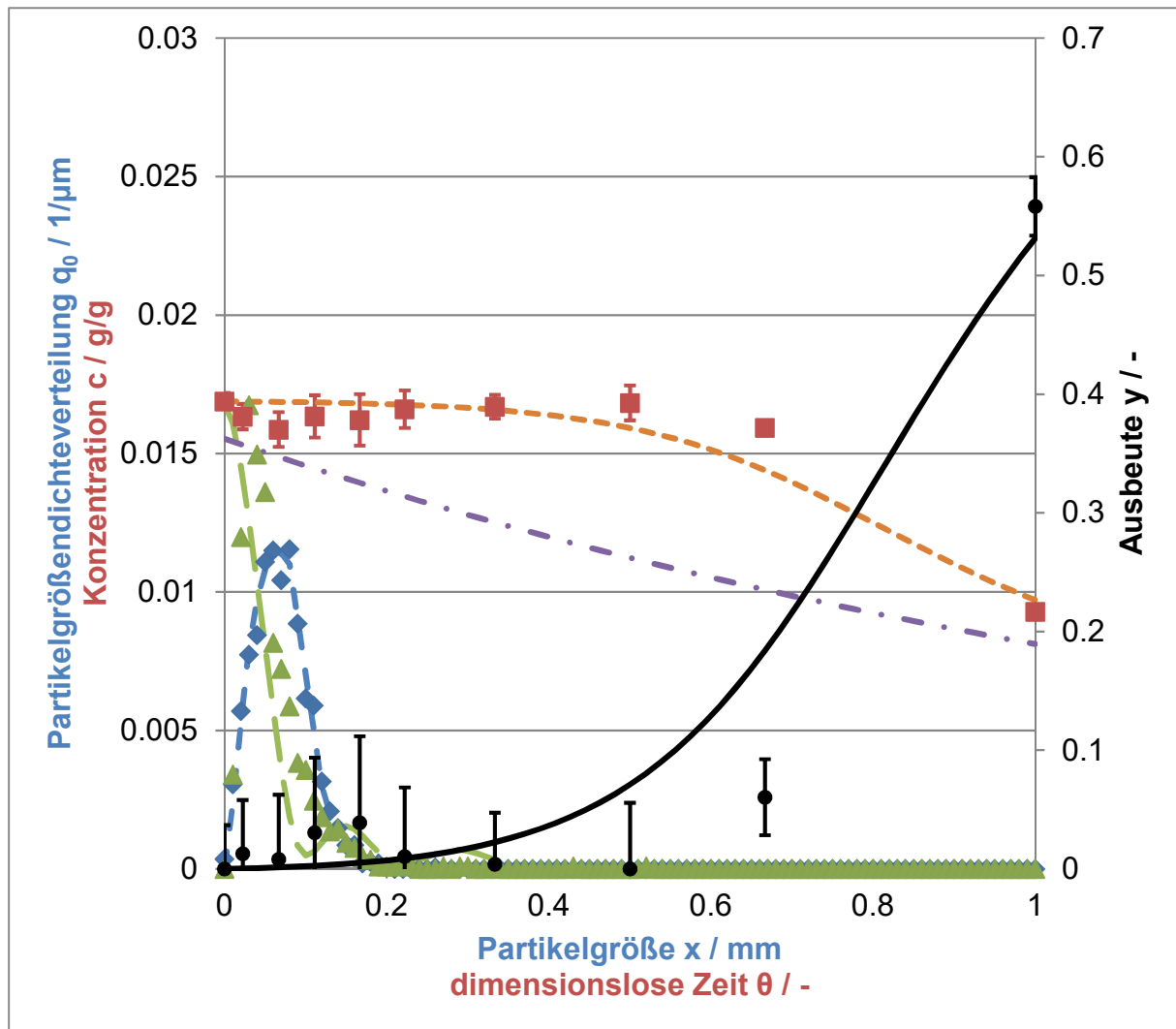


Abbildung 5-1: Simulationsergebnis und Messdaten zu Experiment 11.

Im Gegensatz dazu zeigt **Abbildung 5-2** die Daten für einen Versuch mit einer niedrigen Kühlrate ($\dot{T} = -0,104 \frac{\text{K}}{\text{min}}$). Hier ist auf Grund der geringeren Temperatur- und Konzentrationsdifferenz die Ausbeute deutlich niedriger. Somit liegen auch hier feine Kristalle als Produkt vor.

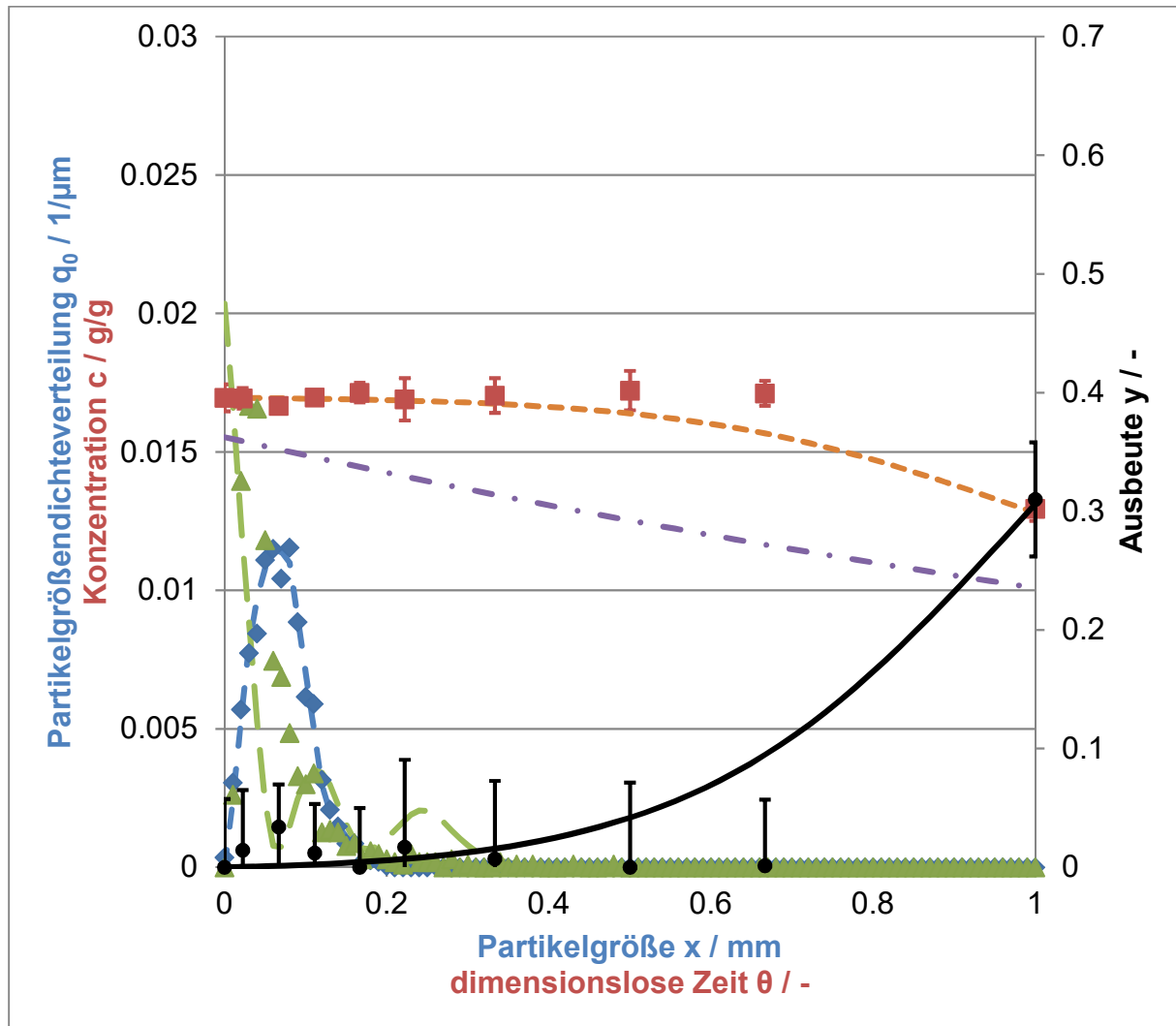


Abbildung 5-2: Simulationsergebnis und Messdaten zu Experiment 12.

In Experiment 13 (**Abbildung 5-3**) wird eine mittlere Kühlrate von $\dot{T} = -0,134 \frac{\text{K}}{\text{min}}$ in Kombination mit einer höheren relativen Anfangs-Übersättigung ($S_0 = 0.2$) genutzt. Hierbei wird eine höhere Ausbeute an etwas größerem Kristallinat erhalten.

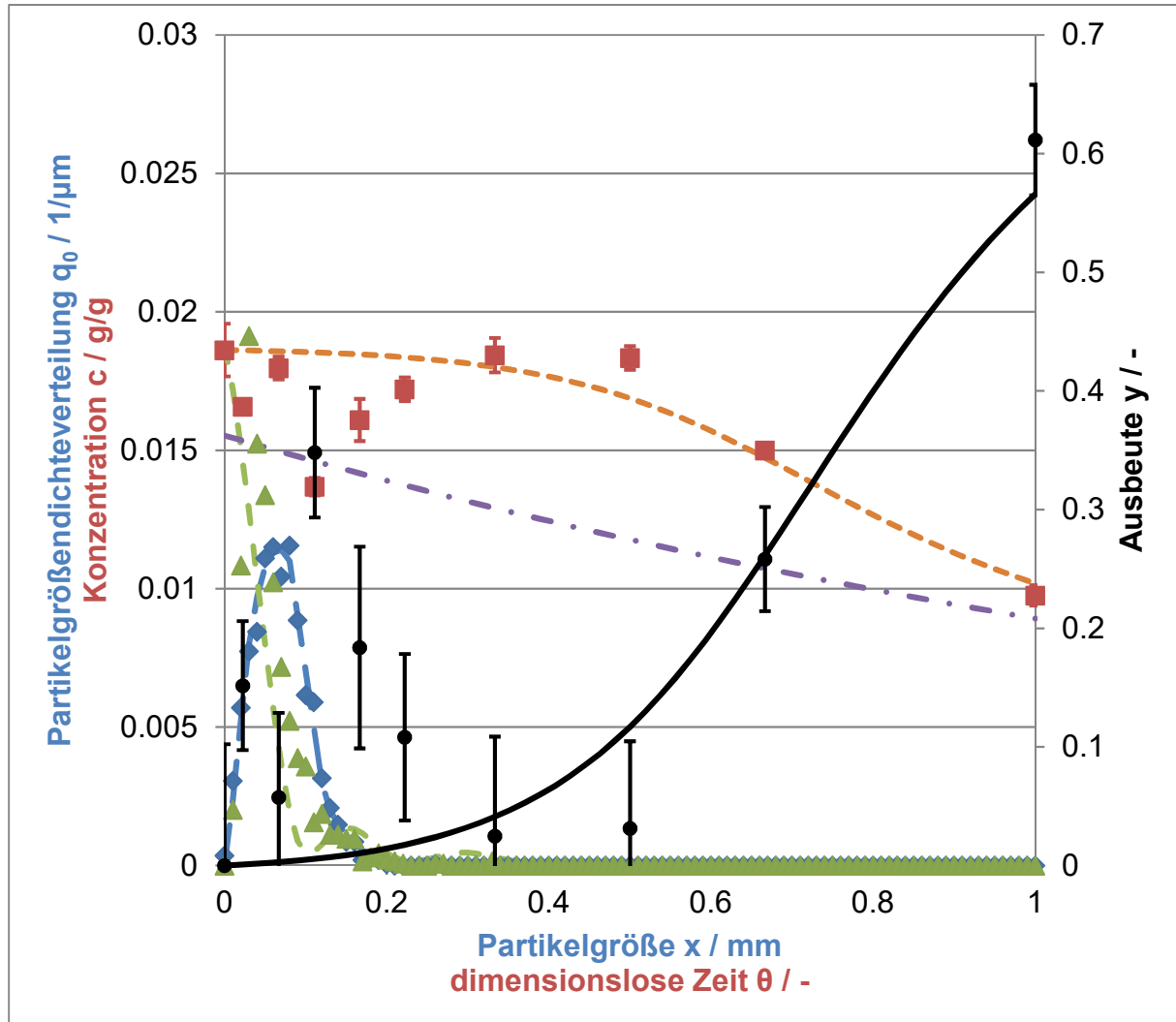


Abbildung 5-3: Simulationsergebnis und Messdaten zu Experiment 13.

Abbildung 5-4 stellt die Daten eines Versuchs bei einer reduzierten Rührerdrehzahl von 100 rpm dar. Dementsprechend wird hier grobes Kristallisat erhalten, das durch Agglomeration entstanden ist.

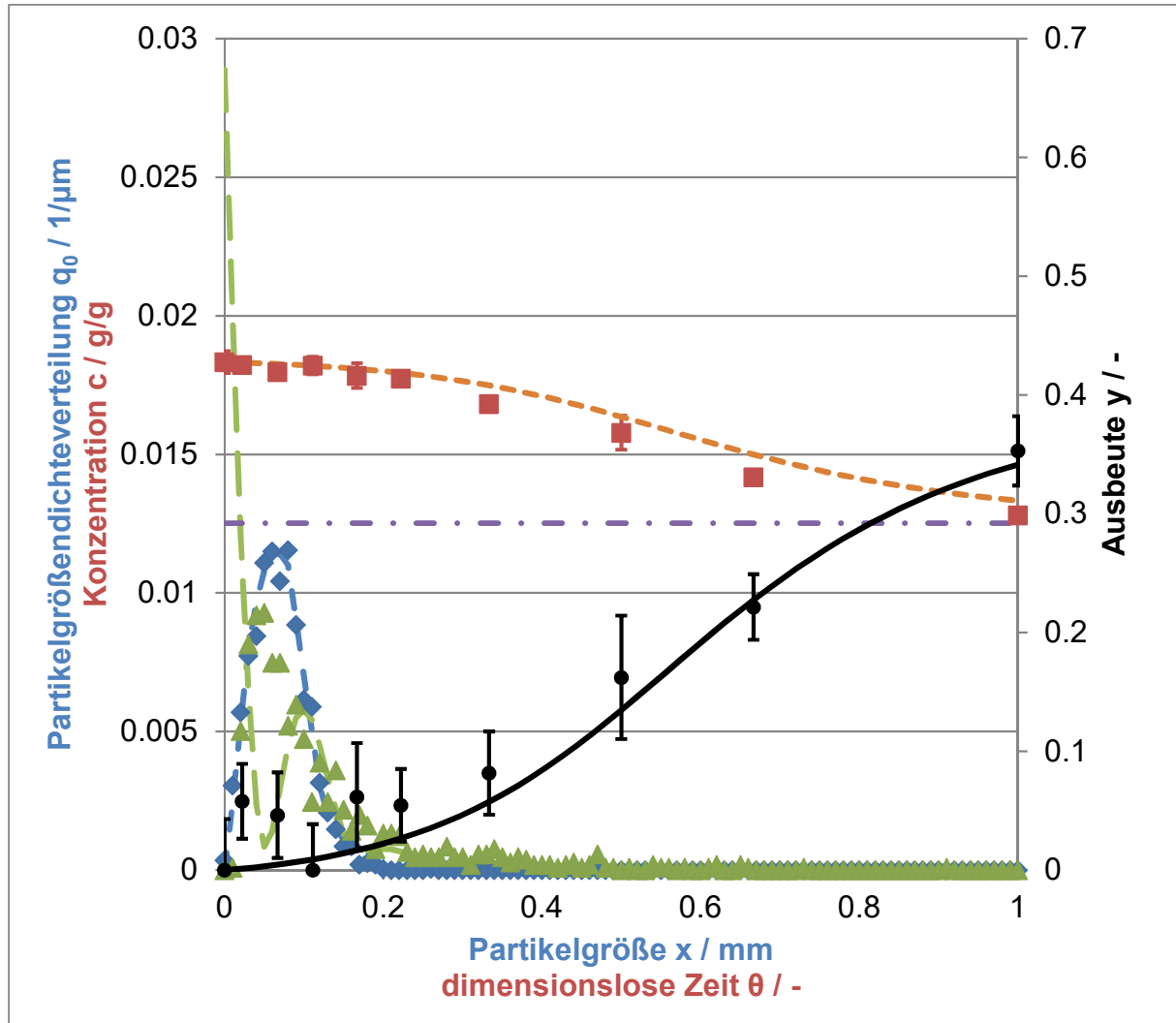


Abbildung 5-4: Simulationsergebnis und Messdaten zu Experiment 7.

Generell wird der Trend bezüglich Ausbeute, Kristallgröße und Reinheit durch das Modell korrekt vorhergesagt. Wenn beispielsweise eine langsame Kühlrate mit einer schonenden Rührerdrehzahl kombiniert wird, werden von der Simulation große reine Kristalle vorhergesagt. Dieser Zusammenhang gilt ebenso umgekehrt, das heißt, dass schnelle Kühlung und intensives Rühren zu kleinen Kristallen mit niedrigerer Reinheit führen. Der beschriebene Effekt wird ebenso in den Experimenten beobachtet, aber die experimentellen Daten der Partikelgrößenverteilungen sind zur Zeit noch nicht genau genug, um diesen Schluss als experimentell validiert zu bezeichnen. Dennoch wird der Trend bezüglich der Partikelgrößen durch die Simulation korrekt wiedergegeben.

Der Verlauf von Temperatur, Konzentration der Ziel- und Nebenkomponten wie auch der Ausbeute werden innerhalb der Messabweichung vorhergesagt. Darüber hinaus wird die Reinheit des Kristallisats nur mit unzureichender Genauigkeit vorhergesagt. Ein Grund hierfür ist die bereits hohe Reinheit der vorgereinigten Fermentationsbrühe, welche zu ungenauen Vorhersagen in einem äußerst sensitiven Bereich führt. Eine Sensitivitätsstudie inklusive Monte-Carlo Analyse in Abschnitt 5.4 zeigt eine tendenziell korrekte Vorhersage sowohl bezüglich der Löslichkeit und der Diffusionskoeffizienten als auch der Feedkonzentration der Nebenkomponten. Dennoch sollten Effekte wie Übersättigung und Keimbildung von Ziel- und Nebenkomponten in das Modell aufgenommen werden. Für die Partikelgrößenverteilung sind Abweichungen der gesamten Verteilung sichtbar, aber eine Abschätzung des Medianwertes zum Zweck der Prozessintegration ist stets mit einer Genauigkeit von $\pm 10\%$ möglich.

5.4 Simulation zur Reinheit

Die bisher gezeigte Modellvalidierung beinhaltet keine Daten zur Reinheit des Kristallisats. Die hierzu vorliegenden Messdaten weisen für die meisten Experimente ähnliche Werte der Reinheit auf, obwohl die Betriebsparameter entsprechend variiert werden. Dagegen zeigen einzelne andere Versuche eine deutlich niedrigere Reinheit, was aus der Variation der Betriebsparameter nicht zu erwarten war. Dies ist teilweise mit den Eigenschaften des Stoffsystems zu begründen. Eine vollständige Validierung des Modells bezüglich der Reinheit ist somit sehr komplex.

Dennoch ist mit dem Modell die Möglichkeit gegeben, die Reinheit des Kristallisats zu berechnen und somit Aussagen zur Prozessintegration zu ermöglichen. Dies zeigt eine Simulationsstudie, in der der Diffusionskoeffizient und die Anfangskonzentration der Nebenkomponten nach einem statistischen Versuchsplan variiert werden.

Im Ergebnis der Simulationen wird an Hand von **Abbildung 5-5** festgestellt, dass die Reinheit eine sehr hohe Sensitivität bezüglich der Anfangskonzentration der Nebenkomponten aufweist, während nur eine geringe Sensitivität bezüglich des Diffusionskoeffizienten zu verzeichnen ist. Gemäß der Erwartung wird bei einer Übersättigung der Nebenkomponten eine geringe Reinheit erreicht, wohingegen bei Untersättigung aller Nebenkomponten eine hohe Reinheit erzielt wird.

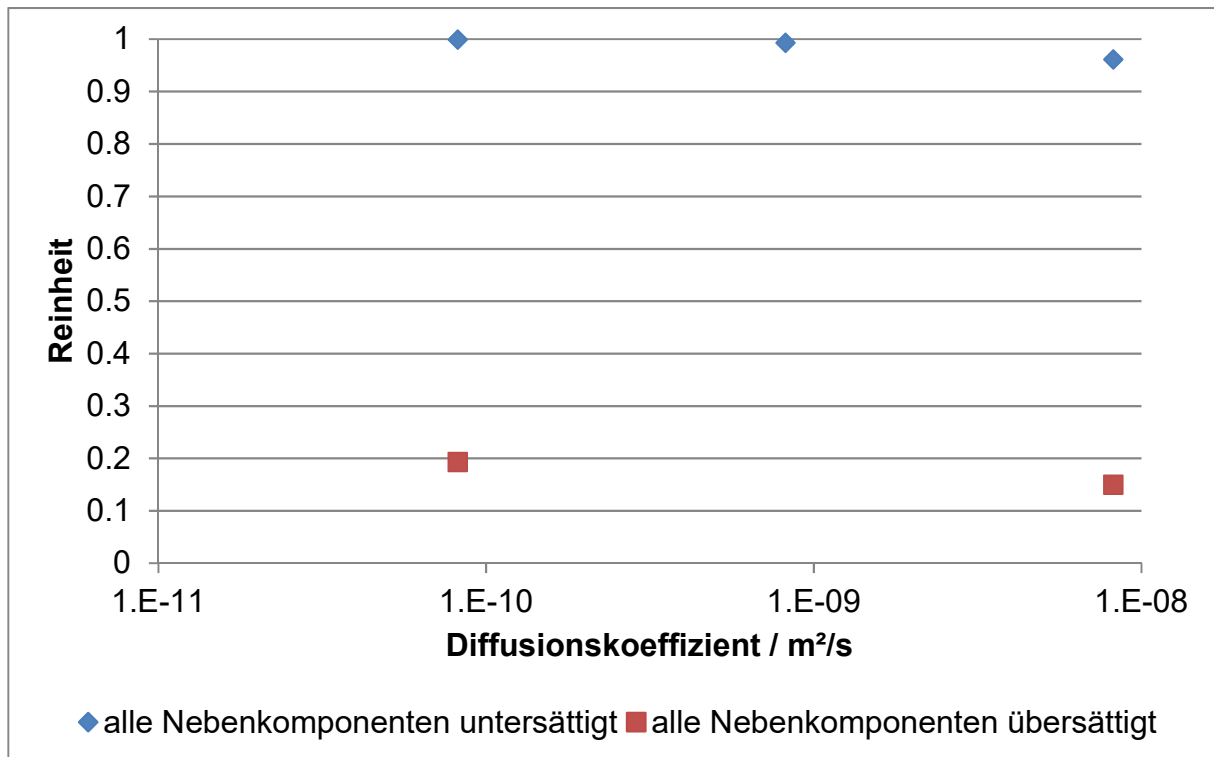


Abbildung 5-5: Mittels Simulation berechnete Reinheit des Kristallisats unter Variation des Diffusionskoeffizienten.

Durch eine simulierte Übersättigung der einzelnen Nebenkomponenten kann jeweils deren Einfluss auf die Reinheit des Kristallisats bewertet werden. Wie **Abbildung 5-6** zeigt, wird im Vergleich zu den anderen Nebenkomponenten bei einer Übersättigung von Guaiacol eine sehr niedrige Reinheit berechnet. Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung des Zwiebelschalenversuches überein, nach der Guaiacol bevorzugt in den Vanillin-Kristall eingebaut wird.

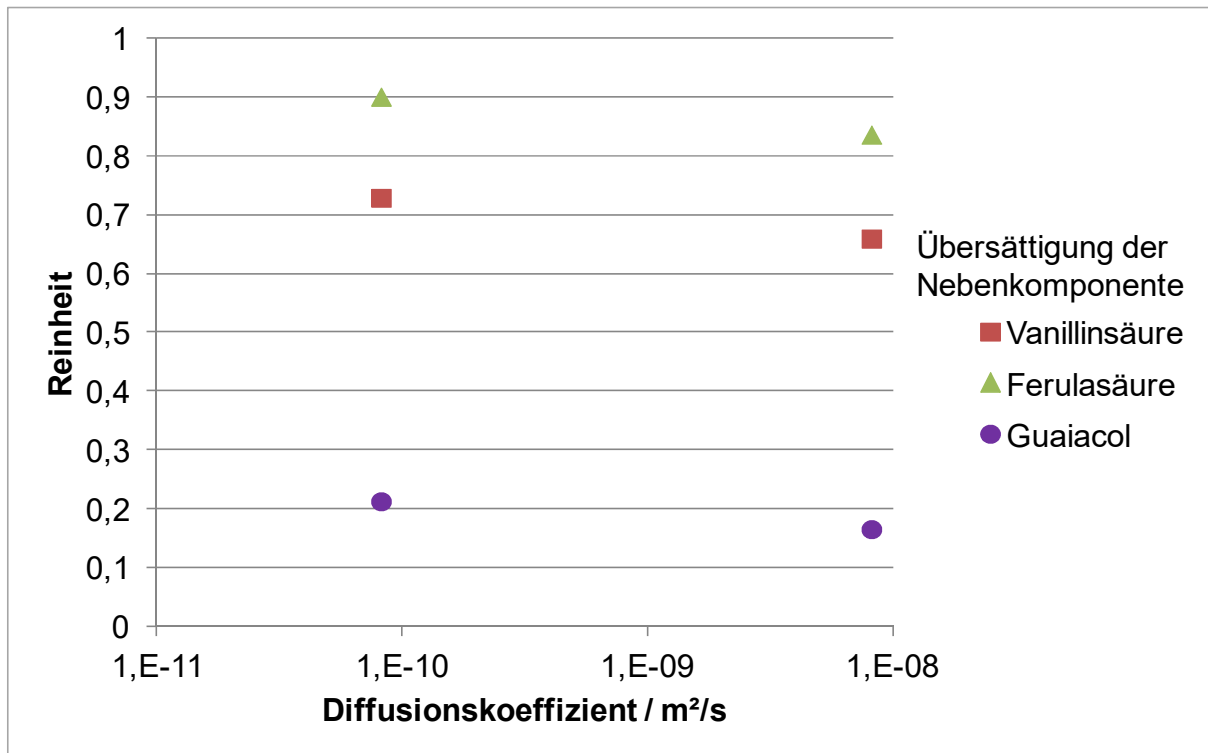


Abbildung 5-6: Mittels Simulation berechnete Reinheit des Kristallisats unter Variation des Diffusionskoeffizienten, jeweils eine Nebenkompente ist übersättigt.

Weiterhin zeigen die Simulationsergebnisse, dass bei einem niedrigeren Diffusionskoeffizient eine höhere Reinheit des Kristallisats erhalten wird. Dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen, da der Diffusionskoeffizient den Stofftransport an die Kristalloberfläche beschreibt.

Insgesamt sind die in den Versuchen zu beobachtenden Tendenzen im Modell korrekt abgebildet und werden durch das Simulationsergebnis wiedergegeben. Ebenso stimmt die Sensitivität des Modells bezüglich der untersuchten Parameter mit den Beobachtungen überein. Somit ist das in dieser Arbeit vorgeschlagene Modell zur Berechnung der Reinheit zutreffend und ermöglicht entsprechende Aussagen zur Prozessintegration.

6. Ausblick auf kontinuierliche Prozesse

Kontinuierliche Prozesse sind im Vergleich zu Batch-Prozessen effizienter und führen auf Grund der geringeren Batch-Variation zu einer höheren Produktqualität. Dabei ist gleichzeitig eine Einsparung von Investitionskosten wegen geringerer Apparatedimensionen und auch von Betriebskosten durch effizientere Reinigungsstrategien möglich. Damit werden auch Prozesse wirtschaftlich, mit denen nur kleine Mengen von zum Beispiel personalisierten Pharmazeutika hergestellt werden [Strube 2012].

Eine kontinuierliche Prozessführung erfordert, dass alle Prozessschritte kontinuierlich betrieben werden. Dementsprechend werden Apparate zur kontinuierlichen Kristallisation benötigt. Deren Gestaltung ist jedoch auf Grund der Feststoffbildung nicht trivial. Insbesondere müssen an allen Stellen des Apparates die Prozessparameter präzise eingestellt werden. Im Gegenzug bietet ein kontinuierliches Kristallisationsverfahren die gleichen Vorteile wie andere kontinuierliche Verfahren [Rougeot 2015].

Zur Entwicklung von Apparaten zur kontinuierlichen Kristallisation gibt es in der Literatur verschiedene Ansätze. Dabei kann zwischen kontinuierlich betriebenen Rührkesseln und Strömungsrohren als generelle Apparateform unterschieden werden. Eine Übersicht zu den bisher entwickelten Apparaten mit den zugehörigen Dimensionen und Durchsätzen gibt **Tabelle 6-1**.

Kontinuierlich betriebene Rührkessel werden für Kristallisationen mit langer Verweilzeit eingesetzt. Auf Grund der erforderlichen isothermen Betriebsweise des einzelnen Rührkessels ist die Effizienz des Einzelapparates gegenüber einer Batch-Kristallisation deutlich reduziert. Die geringere Effizienz des Einzelapparates kann durch den Einsatz einer Rührkesselskaskade ausgeglichen werden [Rougeot 2015].

Tabelle 6-1: Übersicht von Apparaten zur kontinuierlichen Kristallisation sowie deren Größe, Durchsatz und Anwendung.

Apparatetyp	Größe	Fluss	Verweilzeit	Anwendung	Referenz
Geneigter Säulen-kristallisor	1,2 m Ø 49 mm	---	---	Schmelz-kristallisation	[Funakoshi 2002]
Rührkessel	155 mL	$2,58 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$	60 min	isotherme Kristallisation	[Ferguson 2014, Wong 2012]
kontinuierlicher Gegenstrom	---	---	---	Verdampfungs-kristallisation	[Grawe 2008, Temmel 2013]
Rührkessel-kaskade	2 x 50 mL	$0,21 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$	240 min	Kühlungs-kristallisation	[Quon 2012]
pulsiertes Rohr (Gleichstrom)	25 m Ø 25 mm	$1000 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$	12 min	Kühlungs-kristallisation	[Lawton 2009]
Rohr (Gleichstrom)	15 m Ø 2 mm	$11,4 - 25,2 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$	4,1 – 1,9 min	geimpfte Kühlungs-kristallisation	[Eder 2010, Eder 2012]
Rohr (Gleichstrom)	9,76 – 66,64 m Ø 3 mm	$3 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$	23 – 157 min	kinetisch kontrollierte Reaktionen	[Hohmann 2016, Klutz 2015]
Rohr mit Kenics-Mischern	2,4 m Ø 12,7 mm	$76 - 122 \frac{\text{ml}}{\text{min}}$	2,5 – 4 min	Antisolvent-Kristallisation	[Alvarez 2010]

Der Einsatz einer Rührkesselkaskade hat zur Folge, dass die Breite der Verweilzeitverteilung reduziert wird [Schwister 2010], wodurch eine engere Größenverteilung des Kristallisats ermöglicht wird. Dabei ist jedoch zu überlegen, welche Phasen von einem zum nächsten Kristallisor übertragen werden sollen. Hierzu gibt es generell drei Möglichkeiten, wie **Abbildung 6-1** zeigt.

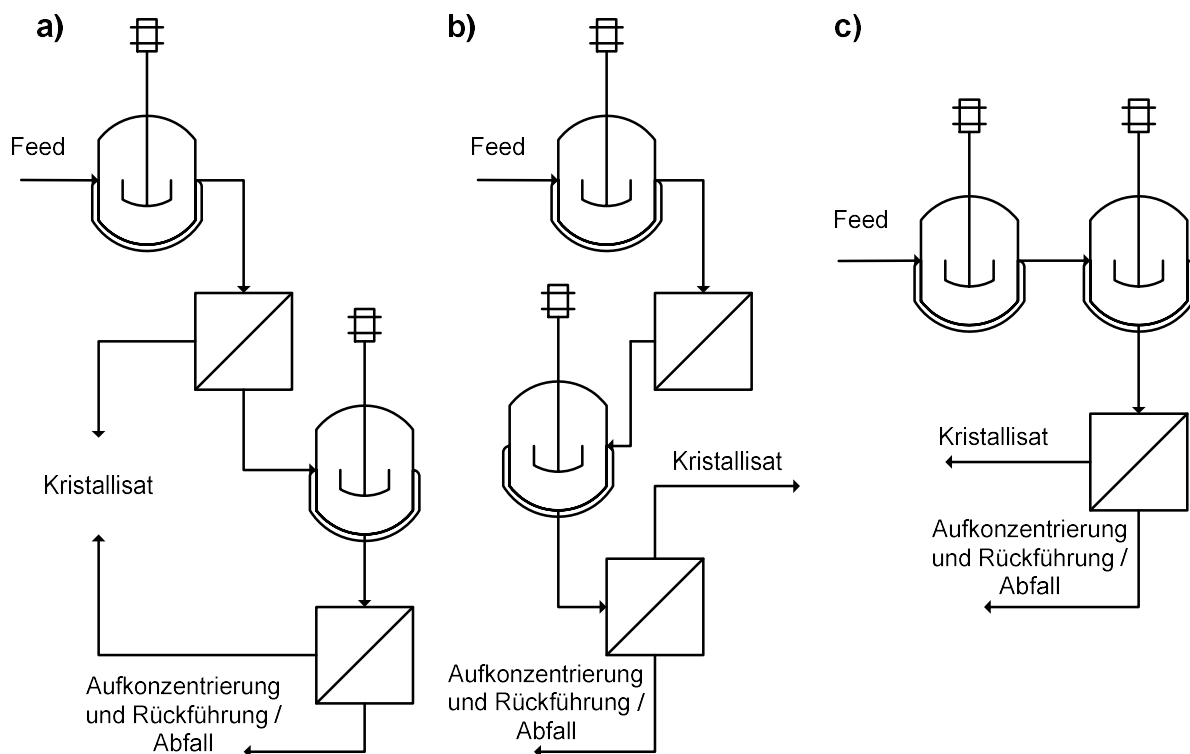


Abbildung 6-1: Mögliche Anordnungen für eine Rührkesselskaskade zur kontinuierlichen Kristallisation mit a) Weiterführung der Mutterlauge, b) Weiterführung des Kristallisats und c) Weiterführung beider Phasen.

Soll nur die Mutterlauge weitergeführt werden, müssen die Kristalle zwischen den Rührkesseln mittels einer kontinuierlichen Filtration abgetrennt werden. In jedem weiteren Kristallisator der Kaskade wird ebenfalls die Ausbeute gesteigert, wobei jeder Kristallisator neu zu beimpfen wäre. Weiterhin nimmt bei der Kristallisation aus einem Mehrkomponentengemisch und einer Weiterführung der Mutterlauge der Anteil der Zielkomponente ab, während der Anteil der Nebenkomponeuten entsprechend zunimmt. Daher muss für jeden zusätzlichen Rührkessel, um den die Kaskade erweitert werden soll, überprüft werden, ob die Feedzusammensetzung noch eine Kristallisation der Zielkomponente als Reinstoff zulässt und die Mutterlauge gegebenenfalls aufgereinigt werden, bevor diese der nächsten Kristallisationsstufe zugeführt wird.

Mit einer Weiterführung des Kristallisats ist es möglich, das Konzept der fraktionierten Kristallisation in einen kontinuierlichen Prozess zu überführen. Dazu wird das Kristallisat nach der Filtration wieder aufgelöst und die entstehende Mutterlauge neu beimpft. Damit ist, wenn auch mit hohem apparativem Aufwand, eine kontinuierliche Aufreinigung des

Kristallisats möglich. Allerdings sind dabei auf Grund der Restlöslichkeit in der Mutterlauge hohe Ausbeuteverluste zu erwarten.

Die Anordnung mit der Weiterführung beider Phasen ist vom apparativen Aufwand die einfachste Möglichkeit zur Umsetzung einer kontinuierlichen Kristallisation mit einer Rührkesselskaskade und in der Literatur bereits dokumentiert [Quon 2012, Zhang 2014]. Jeder weitere Kristallisator in der Kaskade wird bei einer niedrigeren Temperatur betrieben, wodurch über die Rührkesselskaskade die Ausbeute zunimmt.

Für die apparative Gestaltung der Rührkessel stehen wie auch für den Betrieb als Batch sämtliche Varianten mit und ohne Leitrohr sowie Stromstörern zur Verfügung. Auf Grund der Weiterführung ist bei der Auswahl des Apparates insbesondere auf die Gestaltung der Entnahmestelle zu achten, da hiermit eine Klassierung des Kristallisats möglich ist [Kind 2004].

Neben der Möglichkeit eines Rührkessels und einer Rührkesselskaskade gibt es in der Literatur mehrere Varianten von Strömungsrohren, die zur Kristallisation genutzt werden. Dabei werden die Mutterlauge und die Kristalle stets in gleicher Strömungsrichtung gefördert. Durch eine Temperierung über einen Mantel oder durch die Zugabe von Antisolvent durch einen Stutzen wird eine Übersättigung erzeugt und aufrechterhalten, wobei dies abschnittsweise erfolgen kann.

Die Ausrichtung der Strömungsrohre erfolgt in horizontaler Richtung. Aus diesem Grund muss bei einem Rohr ohne Einbauten die Strömungsgeschwindigkeit in engen Grenzen eingestellt werden, wie in **Abbildung 6-2** dargestellt ist. Ist die Strömung zu langsam, sedimentieren die Partikel und es entsteht ein Kriechstrom an der Unterseite des Rohres. Bei schneller Strömung werden die Partikel in Schwebelage gehalten, was durch die Pfeile verdeutlicht wird. Dadurch wird aber bei gegebenen Apparatedimensionen die Verweilzeit im Apparat kürzer.

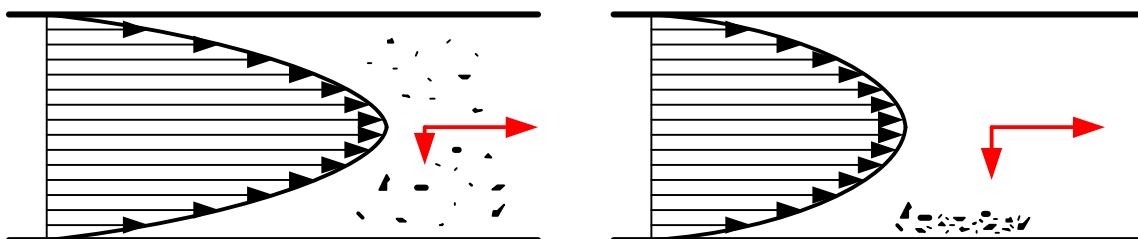


Abbildung 6-2: Strömungsverhalten einer Suspension im Rohr ohne Einbauten bei a) schneller und b) langsamer Durchströmung.

Die Verweilzeit bei einer Kristallisation sollte eher lang sein, da das Kristallwachstum in den meisten Fällen langsam ist. Dementsprechend müssen die Apparatedimensionen so gewählt werden, dass mit dem gewünschten Volumenstrom eine ausreichende Strömungsgeschwindigkeit und eine ausreichende Verweilzeit erreicht werden. Dazu werden Rohrdurchmesser unterhalb von 10 mm und Rohrlängen von etwa 10 oder mehr Metern benötigt. Zu kleine Rohrdurchmesser müssen aber ebenfalls vermieden werden, da diese zur Verstopfung neigen.

Wenn das Optimierungsproblem aus Vermischung und Verweilzeit mit den beschriebenen Apparatedimensionen nicht lösbar ist, können durch Einbauten die Strömungsverhältnisse optimiert werden. Hierzu eignen sich Kenics-Mischer [Alvarez 2010], mit denen die Strömung so umgelenkt wird, dass die Partikel auch bei niedrigeren Strömungsgeschwindigkeiten gleichmäßig über den Rohrquerschnitt verteilt sind. Alternativ können Stromstörer in regelmäßigen Abständen an der Wand angeordnet werden [Lawton 2009], wobei die Vermischung dann über eine Pulsation der Strömung erreicht wird.

Neben den Rührkesselkaskaden und den Strömungsrohren gibt es einen weiteren Apparat zur kontinuierlichen Gegenstromkristallisation. Dieser besteht aus mindestens $n + 1$ Kristallisatoren ($n \in \mathbb{Z}$, $n \geq 2$), die so miteinander verknüpft sind, dass die Mutterlauge in den übernächsten Kristallisator in Richtung abnehmender Reinheit und die Kristalle in den nächsten Kristallisator in Richtung höherer Reinheit geleitet werden [Grawe 2008]. Allerdings bezieht sich der Apparateentwurf auf eine Verdampfungskristallisation und ist somit auf eine Kühlungskristallisation nicht einfach übertragbar.

7. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wird eine modellbasierte Methode zur Auslegung der Kristallisation von Reinstoffen aus komplexen Feedgemischen vorgeschlagen und entwickelt. Als Beispielsystem wird hierfür eine Fermentationsbrühe mit der Zielkomponente Vanillin genutzt, da dieses Stoffsystem ein komplexes Gemisch darstellt, dessen einzelne Komponenten bekannt sind und deren Stoffdaten teilweise dokumentiert sind.

Auf der Grundlage von bereits in der Literatur veröffentlichten Modellen der Kristallisation wird ein eindimensionales Populationsbilanzmodell aufgestellt. Dieses enthält mit der Löslichkeit, der Wachstumskinetik, Agglomeration und Bruch sowie dem Einbau von Nebenkomponenten alle für eine Kristallisation wesentlichen Mechanismen. Die Keimbildung wird im Modell vernachlässigt, da die Kristallisation innerhalb des üblichen Betriebsbereiches bei niedriger relativer Übersättigung untersucht wird.

Zu dem Populationsbilanzmodell werden mehrere numerische Lösungsmethoden untersucht und bezüglich ihrer Ergebnisse bewertet. Mittels Diskretisierung ist eine vollständige Bestimmung der Partikelgrößenverteilung zu jedem Zeitpunkt möglich. Allerdings zeigen die verschiedenen Diskretisierungsmethoden deutliche Unterschiede im jeweiligen Ergebnis. Folglich wird mit der Methode zentrale finite Differenzen zweiter Ordnung die Diskretisierungsmethode mit dem genauesten Ergebnis zur Berechnung der Simulationen gewählt.

Als weitere Lösungsmethode wird die Quadratur-Momentenmethode auf der Basis einer Gauß-Quadratur erarbeitet. Mit dieser Methode ist eine deutlich schnellere Berechnung der Simulationen möglich. Allerdings werden im Ergebnis nur die Momente der Partikelgrößenverteilung erhalten. Diese lassen einen Rückschluss auf eine monomodale Partikelgrößenverteilung zu, die nicht mit der realen Verteilung übereinstimmen muss. Zudem ist die vollständige Rekonstruktion der Verteilung auf Grund der schlechten Kondition des Problems starken numerischen Schwankungen unterworfen. Eine Anwendung der Momentenmethode ist in dieser Arbeit nicht sinnvoll, da die vollständige Partikelgrößenverteilung von Bedeutung ist.

Für die Auslegung der Kristallisation wird im ersten Schritt die Löslichkeit der Ziel- und Nebenkomponenten im verwendeten Lösungsmittel gemessen. Die Entwicklung der Messmethode erfolgt auf der Grundlage der Methodenbeschreibungen in der Literatur. Zusätzlich wird für die organischen Säuren im Stoffgemisch die Abhängigkeit der Löslichkeit vom pH-Wert bestimmt und die zugehörige Theorie bestätigt.

In weiteren Versuchen wird der Rührkessel sowohl fluiddynamisch als auch bezüglich der Wärmeübertragung charakterisiert. Im Ergebnis der fluiddynamischen Charakterisierung wird die Annahme der idealen Durchmischung als zutreffend gefunden. Für die Wärmeübertragung wird an Hand von Kühlversuchen der Wärmedurchgangskoeffizient ermittelt.

Zur Bestimmung der Wachstumskinetik werden mehrere Experimente zum isothermen Abbau einer vorgelegten Übersättigung durchgeführt. Dazu wird die Übersättigung mit der Einwaage des Feedgemisches variiert. Die Bestimmung der Modellparameter erfolgt zunächst analytisch aus der Interpolation der Wachstumsrate als Funktion der relativen Übersättigung, wobei die Wachstumsrate mit der umgestellten Massenbilanz berechnet wird. Das Ergebnis dieser Berechnung wird als Startwert für die endgültige Parameterbestimmung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate genutzt. Dabei wird festgestellt, dass die Versuche nicht mit einem einzigen Satz an Parametern zu beschreiben sind und mehrere Bereiche abhängig von der gewählten relativen Anfangs-Übersättigung vorliegen.

Mit den Versuchen zur Wachstumskinetik wird gleichzeitig die Aufreinigung ausgewertet. Die zugehörigen Modellparameter werden nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate aus dem Konzentrationsverlauf der jeweiligen Nebenkomponekte bestimmt. Die weitere Analyse des Kristallisats zeigt, dass insbesondere Guaiacol in die Vanillin-Kristalle eingebaut wird, während alle anderen bekannten Nebenkomponekten mit guter Selektivität aus dem Kristallisat ausgeschlossen werden.

Zur Keimbildung werden orientierende Versuche durchgeführt, mit denen die Breite des metastabilen Bereichs abzuschätzen ist. Damit wird die Annahme bestätigt, dass die Versuche bei einer hinreichend niedrigen relativen Übersättigung stattfinden und eine Keimbildung deshalb ausgeschlossen wird. Weiterhin wird eine Methode zur reproduzierbaren Erzeugung von Impfkristallen mittels Ultraschall-induzierter Keimbildung erprobt.

Für die Bestimmung der Wachstumskinetik wie auch der Kinetik von Agglomeration und Bruch wird eine Methode zur Messung von Partikelgrößenverteilungen benötigt. Hierzu werden mehrere Partikelmessverfahren getestet, wobei deutlich abweichende Messergebnisse gefunden werden. Diese Ergebnisse sind auf das jeweilige Messverfahren und die genutzte Dispergierungsmethode zurückzuführen. Für die Messung der in dieser Arbeit relevanten Partikelgrößenverteilungen wird die Mikroskopie ausgewählt. Generell können andere Messverfahren genutzt werden, solange diese reproduzierbar sind und mit dem Verfahren die gewünschte Partikeleigenschaft mit guter Genauigkeit gemessen wird.

Die Trennung der Effekte von Agglomeration und Bruch erfolgt durch die Wahl unterschiedlicher Rührerdrehzahlen, bei denen jeweils einer der Effekte dominiert. Aus diesen Versuchen werden die Modellparameter so bestimmt, dass die Partikelgrößenverteilung des Produkts mit möglichst guter Genauigkeit (Abweichung des Medianwertes $< \pm 10 \%$) wiedergegeben wird.

Die Modellvalidierung belegt in dieser Studie eine für die Machbarkeit des Konzepts ausreichende Vorhersagequalität des Modells innerhalb des zuvor als relevant definierten Bereiches für die Prozessintegration mittels Modellierung von Ausbeute und Partikelgrößenverteilung. Das Modell leistet die Vorhersage der genannten Größen als Funktion der Betriebsparameter wie Impfmenge, Kühlprofil, Rührerdrehzahl, Fluidodynamik und Zusammensetzung des Feedgemisches.

Obwohl das Modell für den gewünschten Bereich valide ist, sind teilweise sehr große Messabweichungen einzelner Messdaten und eine hohe Unsicherheit bezüglich der Modellparameter zu verzeichnen, die eine Verbesserung erfordern. Dies gilt sowohl für die Bestimmung von Konzentrationen als auch für die Analyse von Partikelgrößenverteilungen. Die Partikelgrößenverteilung sollte online gemessen werden, um mehr Partikel zu berücksichtigen, große Messabweichungen in Folge der Handhabung der Partikel zu vermeiden und eine Modellvalidierung bezüglich der Partikelgrößenverteilung über der Zeit zu ermöglichen. Hierbei muss die Auswahl der Messmethode entsprechend der Anforderungen nach Abschnitt 4.7.1 erfolgen und während einer Versuchsreihe unverändert bleiben. Eine online-Konzentrationsanalyse würde ebenfalls Messabweichungen auf Grund der Handhabung der Proben vermeiden und somit zu genaueren und reproduzierbareren Messergebnissen beitragen.

Die Aufreinigung komplexer Feedgemische durch Kristallisation und damit die angestrebte Prozessintegration sind ebenso wie eine modellbasierte Auslegung des zugehörigen Kristallisationsprozesses möglich. Hierbei wird eine hohe Selektivität beobachtet, sodass bereits in einem einstufigen Prozess eine starke Aufreinigung erfolgt. Durch die Restlöslichkeit des Wertstoffes im Lösungsmittel ist jedoch die maximal mögliche Ausbeute im Fall der Kristallisation von Vanillin aus der Fermentationsbrühe auf ca. 80 % begrenzt, wie in Abschnitt 2.3 gezeigt ist.

Weiterhin zeigen die Experimente und die Simulationen deutlich, dass die Reinheit des Kristallisats durch keinen der untersuchten Betriebsparameter über ein gewisses Niveau hinaus erhöht werden kann. Dies bestätigen die Experimente und Simulationen mit einer stets ähnlichen Reinheit. Andererseits ist es möglich, auf Grund der gewählten Betriebsparameter eine deutlich niedrigere Reinheit als mit optimalen Betriebsparametern zu

erreichen. Somit ist die erzielte Reinheit des Kristallisats stets eine Funktion des NebenkompONENTENSPEKTRUMS im Feedgemisch. Als besonders schwierig abzutrennende NebenkompONENTEN sind Stoffe einzustufen, die eine oder mehrere funktionelle Gruppen weniger aufweisen als das Zielkomponenten-Molekül, da hier keine sterische Hinderung für den Einbau dieser Komponente besteht [Lorenz 2013].

Im untersuchten Beispiel ist das Aufreinigungspotential der Kristallisation begrenzt, wie die Ergebnisse zur Untersuchung der Reinheit des Kristallisats zeigen. In keinem Versuch wird eine Reinheit gemäß Spezifikation von $> 99,9\%$ eindeutig nachgewiesen. Dies ist sowohl durch die vorhandene Messabweichung als auch durch die zu hohe Konzentration einzelner NebenkompONENTEN zu begründen, wodurch diese in den Kristall eingebaut werden. Im vorliegenden Beispiel betrifft dies besonders die NebenkompONENTE Guaiacol. Die Abtrennung der NebenkompONENTEN ist ausschließlich vor der Kristallisation möglich, indem entweder weniger Trennschritte des Patent-Prozesses übersprungen werden oder indem der Patent-Prozess durch eine Chromatographie ersetzt wird.

Weitere Forschung ist vor allem zur Entwicklung eines generellen Ansatzes für die Beschreibung verschiedener Stoffsysteme sowie zur Erweiterung des Modells um eine korrekte Berechnung der Reinheit möglich. Ebenso ist die Übertragung auf andere Anwendungen wie lipophile Substanzen und die Fällung von biotechnologischen Makromolekülen vorstellbar. Zur Ermöglichung des Transfers wären die experimentellen Methoden zur Modellparameterbestimmung anzupassen und zu optimieren. Zum Beispiel werden biotechnologische Makromoleküle häufig mit einem Antisolvent gefällt, sodass die Löslichkeit mit einer Zugabemethode bestimmt werden kann. Lipophile Substanzen und insbesondere neue pharmazeutische Wirkstoffe weisen in klassischen Lösungsmitteln eine sehr geringe Löslichkeit auf und erfordern daher hochpräzise Messtechnik für die Analyse der flüssigen Phase. Da die Partikelkonzentration in diesem Fall ebenso sehr niedrig sein wird, ist eine online-Messtechnik zur Bestimmung von Partikelgrößenverteilungen vorteilhaft.

Zur Prozessintegration der Kristallisation wird außerdem die Übertragung auf ein kontinuierliches Verfahren untersucht. Auf der Grundlage einer Literaturstudie werden verschiedene Möglichkeiten für den Einsatz kontinuierlich betriebener Apparate zur Kristallisation diskutiert.

8. Symbolverzeichnis

Symbol	Einheit	Erläuterung
A_M	m^2	Fläche des Isoliermantels
A_{Agg}	—	Agglomerationsparameter
A_{Br}	—	Bruchparameter
A_{eq}	$\frac{g}{g}$	Löslichkeitsparameter
B_{Agg}	—	Birth-Verteilung Agglomeration
B_{Br}	—	Birth-Verteilung Bruch
B_{eq}	$\frac{g}{g}$	Löslichkeitsparameter
c	$\frac{g}{g}$	Konzentration in der flüssigen Phase
\tilde{c}	—	Dimensionslose Konzentration
c_{eq}	$\frac{g}{g}$	Löslichkeit
c_F		Konzentration des Feeds
$c_{NK,i}$	$\frac{g}{g}$	Konzentration der Nebenkompente i in der flüssigen Phase
c_p	$\frac{g}{l}$	Partikelkonzentration
$c_{p,LM}$	$\frac{J}{kg \cdot K}$	Spezifische Wärmekapazität des Lösungsmittels bei konstantem Druck
$c_{p,ref}$	$\frac{g}{l}$	Referenz-Partikelkonzentration
c_{TC}	$\frac{g}{g}$	Konzentration der Zielkomponente in der flüssigen Phase
D	$\frac{m^2}{s}$	Diffusionskoeffizient
D_{Agg}	—	Death-Verteilung Agglomeration
D_{Br}	—	Death-Verteilung Bruch

Symbol	Einheit	Erläuterung
d_{St}	m	Durchmesser des Rührers
e_{Agg}	–	exponentieller Agglomerationsparameter
$E_{NK,i}$	–	Verstärkungsfaktor des Einbaus der Nebenkomponte i
f_P	–	Probefehler
g	–	Exponent der Wachstumskinetik
G	$\frac{\mu m}{s}$	Wachstumsrate
k_A	–	Oberflächen-Formfaktor
k_G	$\frac{\mu m}{s}$	Vorfaktor der Wachstumskinetik
k_V	–	Volumetrischer Formfaktor
k_W	$\frac{W}{m^2 K}$	Wärmedurchgangskoeffizient
m_C	kg	Masse der Kristalle
m_{CT}	kg	Masse der Zielkomponente im Kristall
m_I	kg	Masse der Impfkristalle
m_{LM}	kg	Masse des Lösungsmittels
m_{LT}	kg	Masse der gelösten Zielkomponente vor Beginn der Kristallisation
m_S	kg	Masse der Suspension
$M_{k,r}$	μm^k	k-tes Moment einer Partikelgrößenverteilung der Mengengröße r
n	$\frac{1}{s}$	Rührerdrehzahl
N_{BA}	–	Norm der Birth-Verteilung Agglomeration
N_{BB}	–	Norm der Birth-Verteilung Bruch
N_{DA}	–	Norm der Death-Verteilung Agglomeration
N_{DB}	–	Norm der Death-Verteilung Bruch
N_i	–	Anzahl der Partikel in Größenklasse i
N_{tot}	–	Gesamte Anzahl an Partikeln





Symbol	Einheit	Erläuterung
Ne	–	Newton-Zahl
p	–	Relative Partikelanzahl (Anzahlanteil)
pu	–	Reinheit
pu _{ML}	–	Reinheit der Mutterlauge
q ₀	$\frac{1}{\mu\text{m}}$	Anzahlbasierte Partikelgrößendichtevertellung
Q ₀	–	Anzahlbasierte Partikelgrößensummenverteilung
q ₃	$\frac{1}{\mu\text{m}}$	Volumenbasierte Partikelgrößendichtevertellung
Q ₃	–	Volumenbasierte Partikelgrößensummenverteilung
q _{Br}	$\frac{1}{\mu\text{m}}$	Bruchverteilungsmatrix
\dot{Q}_G	W	Kristallisationswärme
\dot{Q}_{St}	W	Energieeintrag des Rührers
\dot{Q}_K	W	Durch Kühlung abgeführte Wärme
r _{Br}	$\frac{1}{s}$	Bruchrate
S	–	Relative Übersättigung
S ₀	–	Relative Anfangs-Übersättigung
t	s	Zeit
t	–	t-Wert der Student-Vertellung
T	°C	Temperatur
T _{fin}	°C	End-Temperatur
T _{ini}	°C	Anfangs-Temperatur
T _{int}	°C	Interne Temperatur des Rührkessels
T _K	°C	Temperatur des Kühlmittels
T _M	°C	Temperatur des Isoliermantels
V _C	m ³	Volumen der Kristalle

Symbol	Einheit	Erläuterung
w_i	–	Gewichte der Gauß-Quadratur an der Stelle i
x	μm	Partikelgröße
$x_{50,0}$	μm	Medianwert der Partikelgrößenverteilung Q_0
$x_{50,3}$	μm	Medianwert der Partikelgrößenverteilung Q_3
x_i	–	Stützstelle i der Gauß-Quadratur
$\Delta_{\text{Cryst}}H$	$\frac{\text{kJ}}{\text{kg}}$	Spezifische Kristallisationsenthalpie
Δx	μm	Breite einer Größenklasse
Δx_{50}	μm	Relative Abweichung des Medianwertes einer Partikelgrößenverteilung
y	–	Ausbeute
y_{max}	–	Maximale Ausbeute der Kristallisation bei maximaler Temperaturdifferenz
y	μm	Partikelgröße des zweiten Partikels bei der Agglomeration
β	–	Kollisionskernel
$\dot{\gamma}$	$\frac{1}{\text{s}}$	Scherrate
δ	μm	Grenzschichtdicke
Δ	–	Differenz, Abweichung
θ	–	Dimensionslose Zeit
ν	$\frac{\text{m}^2}{\text{s}}$	Kinematische Viskosität
ρ	$\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$	Dichte
ρ_{C}	$\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$	Dichte der Kristalle
τ	s	Mittlere Verweilzeit

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1:	Übersicht zu den verschiedenen Arten der Kristallisation [Hofmann 2004].	1
Abbildung 2-1:	Forschungskonzept für die Kristallisation.	5
Abbildung 2-2:	Strukturformeln der Nebenkomponten Ferulasäure, Guaiacol, Vanillinsäure und Vanillylalkohol.	8
Abbildung 2-3:	Prozessintegration der Kristallisation in Kombination mit Filtration und Trocknung. Für jeden Prozessschritt sind die erreichte Ausbeute und Reinheit angegeben.	8
Abbildung 2-4:	Spezifikationsbereich für die Partikelgrößenverteilung.	17
Abbildung 2-5:	Einteilung der Lösungsmethoden von Populationsbilanzmodellen.	18
Abbildung 2-6:	Ergebnis zur Rekonstruktion einer Normalverteilung aus den Momenten nach der Methode der kubischen Spline-Interpolation.	20
Abbildung 3-1:	Rührwerkskristallisator, Aufbau zur Messung der Wachstumskinetik von Vanillin aus dem Vanillin-Gemisch.	24
Abbildung 3-2:	Massenbilanz zu den Versuchen zur Bestimmung der Wachstumskinetik.	25
Abbildung 3-3:	Ergebnis der Siebanalyse und Fraktionierung in Fein- und Grobgut.	28
Abbildung 4-1:	Übersicht zur Modellparameterbestimmung.	31
Abbildung 4-2:	Aufbau des Versuchsstandes zur Vermessung der Fluidodynamik.	32
Abbildung 4-3:	Messergebnis der Versuche zur Fluidodynamik und Vergleich mit der theoretischen Lösung der Massenbilanz.	34
Abbildung 4-4:	Allgemeines Löslichkeitsdiagramm zur Veranschaulichung der Begriffe Übersättigung und metastabiler Bereich.	35
Abbildung 4-5:	Trennbarkeit eines Gemisches durch Kristallisation.	36
Abbildung 4-6:	Vergleich der Theorien zur Löslichkeit von Enantiomeren und von Gemischen.	37
Abbildung 4-7:	Übersicht der verschiedenen Modelle zur Vorhersage der Löslichkeit, geordnet nach Modelltiefe.	39
Abbildung 4-8:	Löslichkeit der Zielkomponente in Wasser.	41
Abbildung 4-9:	Löslichkeit der Ziel- und Nebenkomponten als vant' Hoff Diagramm.	42
Abbildung 4-10:	Löslichkeit der organischen Säuren in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung.	43
Abbildung 4-11:	Kühlexperiment bei 0,2 Kmin zur Bestimmung des Wärmedurchgangskoeffizienten. Symbole stehen für Messdaten, die Linien repräsentieren die zugehörige Simulation.	46
Abbildung 4-12:	Einteilung der Theorien zum Kristallwachstum [Mullin 2001].	46

Abbildung 4-13: Zusammenhang zwischen Wachstumsrate und relativer Übersättigung nach verschiedenen Theorien [Mersmann 2001a].	48
Abbildung 4-14: Aus experimentellen Daten berechnete Wachstumskinetik. Die Symbole stehen für aus den Experimenten berechnete Daten, die Linie für deren Interpolation. Der schraffierte Bereich markiert den Übergang in der Kinetik und die gestrichelte Linie den optimalen Betriebsbereich.	50
Abbildung 4-15: Parameter der Wachstumskinetik und deren Interpolation. Punkte geben das Ergebnis der Parameterbestimmung an, Linien die zugehörige Interpolation.	51
Abbildung 4-16: Verifikation der Interpolation der Wachstumskinetik-Parameter mit Simulationen der Konzentrationsverläufe zugehöriger Batch-Experimente. Punkte stehen für gemessene Konzentrationen, Linien repräsentieren das jeweilige Simulationsergebnis.	52
Abbildung 4-17: Verlauf der Konzentration von Ziel- und Nebenkomponten während eines Kristallisationsversuches.	56
Abbildung 4-18: Verlauf der Reinheit der Mutterlauge während eines Kristallisationsversuches.	57
Abbildung 4-19: Bestimmung der Modellparameter $E_{NK,i}$ für drei Nebenkomponten. Punkte stehen für gemessene Konzentrationen, Linien repräsentieren das jeweilige Simulationsergebnis.	58
Abbildung 4-20: Vergleich der Zusammensetzung von Feedmaterial und Kristallisat von 3 Versuchen.	59
Abbildung 4-21: Zusammensetzung des Kristallisats eines Versuches, analysiert mittels Zwiebelschalenversuch.	60
Abbildung 4-22: Ergebnis der Versuche zur Keimbildung von Vanillin in Wasser. Quadrate und Dreiecke zeigen die einzelnen Messergebnisse bei den jeweils angegebenen Betriebsparametern. Punkte repräsentieren den Mittelwert der Versuche mit der zugehörigen Standardabweichung.	62
Abbildung 4-23: Temperaturverlauf von Kryostat und Innenraum des Rührkessels während der Versuche zur Keimbildung mit Ultraschall.	63
Abbildung 4-24: Messverfahren zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung und deren Messbereich [Mollet 2000, Nichols 2011, Stieß 2009].	64
Abbildung 4-25: Ergebnis der Testmessung für verschiedene Partikelmessverfahren, Mengenart: Anzahl.	67
Abbildung 4-26: Ergebnis der Testmessung für verschiedene Partikelmessverfahren, Mengenart: Masse / Volumen.	67

Abbildung 4-27: Mikroskopaufnahme eines Vanillin-Kristalls.....	69
Abbildung 4-28: Ergebnis der Mikroskop-Analyse der Partikelgrößenverteilung von Aufgabegut, Grobgut und Feingut.	71
Abbildung 4-29: Relative Abweichung des Medianwertes einer Partikelgrößenverteilung...73	
Abbildung 4-30: Medianwerte der Partikelgrößenverteilungen aus den Versuchen zu Agglomeration und Bruch.....	74
Abbildung 4-31: Bestimmung der Modellparameter A_{Agg} und A_{Br} aus Experimenten. Die Symbole zeigen Messdaten für  das Feedmaterial und  das Produktmaterial. Linien repräsentieren  die Interpolation der Verteilung des Feedmaterials und  das Simulationsergebnis für das Produktmaterial.....	76
Abbildung 4-32: Simulation bei einer Rührerdrehzahl von 250 rpm und Bestimmung des Parameters e_{Agg}	77
Abbildung 5-1: Simulationsergebnis und Messdaten zu Experiment 11.	82
Abbildung 5-2: Simulationsergebnis und Messdaten zu Experiment 12.	83
Abbildung 5-3: Simulationsergebnis und Messdaten zu Experiment 13.	84
Abbildung 5-4: Simulationsergebnis und Messdaten zu Experiment 7.	85
Abbildung 5-5: Mittels Simulation berechnete Reinheit des Kristallisats unter Variation des Diffusionskoeffizienten.	87
Abbildung 5-6: Mittels Simulation berechnete Reinheit des Kristallisats unter Variation des Diffusionskoeffizienten, jeweils eine Nebenkomponekte ist übersättigt.	88
Abbildung 6-1: Mögliche Anordnungen für eine Rührkesselkaskade zur kontinuierlichen Kristallisation mit a) Weiterführung der Mutterlauge, b) Weiterführung des Kristallisats und c) Weiterführung beider Phasen.	91
Abbildung 6-2: Strömungsverhalten einer Suspension im Rohr ohne Einbauten bei a) schneller und b) langsamer Durchströmung.....	92

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1:	Zusammensetzung der vorgereinigten Fermentationsbrühe.....	22
Tabelle 3-2:	Übersicht zu den Bedingungen der durchgeführten Experimente zur Bestimmung der Wachstumskinetik.	26
Tabelle 3-3:	Übersicht der zu Agglomeration und Bruch durchgeführten Experimente..	28
Tabelle 4-1:	Versuchsplan zur Untersuchung der Fluidodynamik.....	33
Tabelle 4-2:	Vergleich zum Einfluss der Temperaturabweichung auf die gesamte Messabweichung einer Löslichkeitsmessung.	38
Tabelle 4-3:	Parameter zur Beschreibung des Konzentrationsverlaufs der Nebenkompenten.....	59
Tabelle 4-4:	Übersicht der untersuchten Partikelmessverfahren mit benötigter Probenmenge und Dispergierung.....	66
Tabelle 4-5:	Berechnungsergebnis zur Anzahl an Partikeln, die für eine bestimmte Genauigkeit jeweils erforderlich ist [Sommer 1976].....	70
Tabelle 5-1:	Variation der Modellparameter.	79
Tabelle 5-2:	Variation der Betriebsparameter.....	80
Tabelle 6-1:	Übersicht von Apparaten zur kontinuierlichen Kristallisation sowie deren Größe, Durchsatz und Anwendung.	90

11. Literaturverzeichnis

- [Abbas 2006] Abbas, A., Mostafa Nowee, S., Romagnoli, J. A. (2006): *Model-based optimization for operational policies in seeded cooling crystallization*, *Computer Aided Chemical Engineering*, 21, 1347–1352, DOI: 10.1016/S1570-7946(06)80234-8
- [Abbas 2007] Abbas, A., Romagnoli, J. A. (2007): *Multiscale modeling, simulation and validation of batch cooling crystallization*, *Separation and Purification Technology*, 53 (2), 153–163, DOI: 10.1016/j.seppur.2006.06.027
- [Abraham 2010] Abraham, M. H., Smith, R. E., Luchtefeld, R., Boorem, A. J., Luo, R., Acree, W. E. (2010): *Prediction of solubility of drugs and other compounds in organic solvents*, *J. Pharm. Sci.*, 99 (3), 1500–1515, DOI: 10.1002/jps.21922
- [Abramov 2012] Abramov, Y. A., Loschen, C., Klamt, A. (2012): *Rational coformer or solvent selection for pharmaceutical cocrystallization or desolvation*, *J. Pharm. Sci.*, 101 (10), 3687–3697, DOI: 10.1002/jps.23227
- [Adawy 2015] Adawy, A., van der Heijden, Esther G. G., Hekelaar, J., van Enckevort, Willem J. P., Grip, W. J. de, Vlieg, E. (2015): *A Comparative Study of Impurity Effects on Protein Crystallization: Diffusive versus Convective Crystal Growth*, *Cryst. Growth Des.*, 15 (3), 1150–1159, DOI: 10.1021/cg501455d
- [Addadi 1982] Addadi, L., Berkovitch-Yellin, Z., Domb, N., Gati, E., Lahav, M., Leiserowitz, L. (1982): *Resolution of conglomerates by stereoselective habit modifications*, *Nature*, 296 (5852), 21–26, DOI: 10.1038/296021a0
- [Ahmad 2016] Ahmad, M., Ulrich, J. (2016): *Separation of Complex Feed Streams of a Product by Layer Melt Crystallization*, *Chem. Eng. Technol.*, 39 (7), 1341–1345, DOI: 10.1002/ceat.201500684

- [Al Arni 2010] Al Arni, S., Drake, A. F., Del Borghi, M., Converti, A. (2010): *Study of Aromatic Compounds Derived from Sugarcane Bagasse. Part I: Effect of pH*, *Chem. Eng. Technol.*, 33 (6), 895–901, DOI: 10.1002/ceat.200900557
- [Ali 2015] Ali, A., Quist-Jensen, A. C., Macedonio, F., Drioli, E. (2015): *Application of Membrane Crystallization for Minerals' Recovery from Produced Water*, *Membranes*, 5 (4), 772–792, DOI: 10.3390/membranes5040772
- [Altaher 2015] Altaher, H., Froberg, P., Ulrich, J. (2015): *Wachstumsmessungen von Kristallen in sauberen und verunreinigten Lösungen: Einzelkristall vs. Kollektiv*, *Chemie Ingenieur Technik*, 87 (10), 1418–1423, DOI: 10.1002/cite.201500072
- [Alvarez 2010] Alvarez, A. J., Myerson, A. S. (2010): *Continuous Plug Flow Crystallization of Pharmaceutical Compounds*, *Cryst. Growth Des.*, 10 (5), 2219–2228, DOI: 10.1021/cg901496s
- [Ashraf Ali 2015] Ashraf Ali, B., Börner, M., Peglow, M., Janiga, G., Seidel-Morgenstern, A., Thévenin, D. (2015): *Coupled Computational Fluid Dynamics–Discrete Element Method Simulations of a Pilot-Scale Batch Crystallizer*, *Cryst. Growth Des.*, 15 (1), 145–155, DOI: 10.1021/cg501092k
- [Attarakih 2009] Attarakih, M. M., Drumm, C., Bart, H.-J. (2009): *Solution of the population balance equation using the sectional quadrature method of moments (SQMOM)*, *Chem. Eng. Sci.*, 64 (4), 742–752, DOI: 10.1016/j.ces.2008.05.006
- [Bäbler 2007] Bäbler, M. U. (2007): *Modeling of Aggregation and Breakage of Colloidal Aggregates in Turbulent Flows. Dissertation*, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
- [Balakin 2010] Balakin, B. V., Hoffmann, A. C., Kosinski, P. (2010): *Population balance model for nucleation, growth, aggregation, and breakage of hydrate particles in turbulent flow*, *AIChE J.*, 56 (8), 2052–2062, DOI: 10.1002/aic.12122

- [Beckmann 2000] Beckmann, W. (2000): *Seeding the Desired Polymorph: Background, Possibilities, Limitations, and Case Studies*, *Org. Process Res. Dev.*, 4 (5), 372–383, DOI: 10.1021/op0000778
- [Beckmann 2004] Beckmann, W., in *Kristallisation in der industriellen Praxis* (Eds: G. Hofmann), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim **2004**
- [Beckmann 2013a] Beckmann, W., in *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications* (Eds: W. Beckmann), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA **2013**
- [Beckmann 2013b] Beckmann, W., in *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications* (Eds: W. Beckmann), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA **2013**
- [Beckmann 2013c] Beckmann, W., in *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications* (Eds: W. Beckmann), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA **2013**
- [Bertin 2016] Bertin, D., Cotabarren, I., Piña, J., Bucalá, V. (2016): *Population balance discretization for growth, attrition, aggregation, breakage and nucleation*, *Computers & Chemical Engineering*, 84, 132–150, DOI: 10.1016/j.compchemeng.2015.08.011
- [Besenhard 2014] Besenhard, M. O., Hohl, R., Hodzic, A., Eder, R. J. P., Khinast, J. G. (2014): *Modeling a seeded continuous crystallizer for the production of active pharmaceutical ingredients*, *Cryst. Res. Technol.*, 49 (2-3), 92–108, DOI: 10.1002/crat.201300305
- [Besenhard 2015] Besenhard, M. O., Neugebauer, P., Ho, C.-D., Khinast, J. G. (2015): *Crystal Size Control in a Continuous Tubular Crystallizer*, *Cryst. Growth Des.*, 15 (4), 1683–1691, DOI: 10.1021/cg501637m

- [Binev 2013] Binev, D., Taratin, N., Kotelnikova, E., Seidel-Morgenstern, A., Lorenz, H. (2013): *Solubility Equilibria and Crystallographic Characterization of the L-Threonine/L-allo-Threonine System, Part 1: Solubility Equilibria in the Threonine Diastereomeric System*, *Cryst. Growth Des.*, 14 (1), 367–373, DOI: 10.1021/cg400968t
- [Borchert 2014] Borchert, C., Temmel, E., Eisenschmidt, H., Lorenz, H., Seidel-Morgenstern, A., Sundmacher, K. (2014): *Image-Based in Situ Identification of Face Specific Crystal Growth Rates from Crystal Populations*, *Cryst. Growth Des.*, 14 (3), 952–971, DOI: 10.1021/cg401098x
- [Borsos 2016] Borsos, A., Majumder, A., Nagy, Z. K. (2016): *Multi-Impurity Adsorption Model for Modeling Crystal Purity and Shape Evolution during Crystallization Processes in Impure Media*, *Cryst. Growth Des.*, 16 (2), 555–568, DOI: 10.1021/acs.cgd.5b00320
- [Both 2015] Both, S. (2015): *Systematische Verfahrensentwicklung für pflanzlich basierte Produkte im regulatorischen Umfeld. Dissertation*, Technische Universität Clausthal
- [Briesen 2006] Briesen, H. (2006): *Simulation of crystal size and shape by means of a reduced two-dimensional population balance model*, *Chem. Eng. Sci.*, 61 (1), 104–112, DOI: 10.1016/j.ces.2004.11.062
- [Briesen 2008] Briesen, H. (2008): *Modeling of suspension crystallization processes with complex particle characterization. Habilitationsschrift*, Rheinisch Westfälische Technische Hochschule Aachen
- [Briesen 2009] Briesen, H. (2009): *Two-dimensional population balance modeling for shape dependent crystal attrition*, *Chem. Eng. Sci.*, 64 (4), 661–672, DOI: 10.1016/j.ces.2008.05.002
- [Brozio 2008] Brozio, J., Tumakaka, F., Sadowski, G. (2008): *Vorhersage von Löslichkeiten und Oiling-out bei pharmazeutischen Wirkstoffen*, *Chemie Ingenieur Technik*, 80 (9), 1294–1295, DOI: 10.1002/cite.200750452

- [Buchfink 2011] Buchfink, R., Schmidt, C., Ulrich, J. (2011): *Fe³⁺ as an example of the effect of trivalent additives on the crystallization of inorganic compounds, here ammonium sulfate*, *CrystEngComm*, 13 (4), 1118–1122, DOI: 10.1039/C0CE00107D
- [Buffo 2016] Buffo, A., Alopaeus, V. (2016): *Solution of bivariate population balance equations with high-order moment-conserving method of classes*, *Computers & Chemical Engineering*, 87, 111–124, DOI: 10.1016/j.compchemeng.2015.12.013
- [Bulnes-Abundis 2013] Bulnes-Abundis, D., Carrillo-Cocom, L. M., Aráiz-Hernández, D., García-Ulloa, A., Granados-Pastor, M., Sánchez-Arreola, P. B., Murugappan, G., Alvarez, M. M. (2013): *A simple eccentric stirred tank mini-bioreactor: Mixing characterization and mammalian cell culture experiments*, *Biotechnol. Bioeng.*, 110 (4), 1106–1118, DOI: 10.1002/bit.24780
- [Burton 1953] Burton, J. A., Prim, R. C., Slichter, W. P. (1953): *The Distribution of Solute in Crystals Grown from the Melt. Part I. Theoretical*, *J. Chem. Phys.*, 21 (11), 1987–1991, DOI: 10.1063/1.1698728
- [Carletti 2016] Carletti, C., Montante, G., Blasio, C. de, Paglianti, A. (2016): *Liquid mixing dynamics in slurry stirred tanks based on electrical resistance tomography*, *Chem. Eng. Sci.*, 152, 478–487, DOI: 10.1016/j.ces.2016.06.044
- [Carter 1999] Carter, D. C., Lim, K., Ho, J. X., Wright, B. S., Twigg, P. D., Miller, T. Y., Chapman, J., Keeling, K., Ruble, J., Vekilov, P. G., Thomas, B. R., Rosenberger, F., Chernov, A. A. (1999): *Lower dimer impurity incorporation may result in higher perfection of HEWL crystals grown in microgravity: A case study*, *Journal of Crystal Growth*, 196 (2–4), 623–637, DOI: 10.1016/S0022-0248(98)00859-8
- [Cartwright 1953] Cartwright, L. C. (1953): *Vanilla-like Synthetics, Solubility and Volatility of Propenyl Guaethyl, Bourbonal, Vanillin, and Coumarin*, *J. Agric. Food Chem.*, 1 (4), 312–314, DOI: 10.1021/jf60004a006

- [Cassens 2013] Cassens, J., Prudic, A., Ruether, F., Sadowski, G. (2013): *Solubility of Pharmaceuticals and Their Salts As a Function of pH*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 52 (7), 2721–2731, DOI: 10.1021/ie302064h
- [Chen 2006] Chen, C.-C., Crafts, P. A. (2006): *Correlation and Prediction of Drug Molecule Solubility in Mixed Solvent Systems with the Nonrandom Two-Liquid Segment Activity Coefficient (NRTL–SAC) Model*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 45 (13), 4816–4824, DOI: 10.1021/ie051326p
- [Cheng 2010] Cheng, Y. S., Lam, K. W., Ng, K. M., Wibowo, C. (2010): *Workflow for managing impurities in an integrated crystallization process*, *AIChE J.*, 56 (3), 633–649, DOI: 10.1002/aic.12027
- [Chernov 1984] Chernov, A. A. (1984): *Modern Crystallography III, Crystal Growth*, Springer-Series in Solid-State Sciences, Vol. 36, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- [Codan 2013] Codan, L., Eckstein, C. F., Mazzotti, M. (2013): *Growth Kinetics of S-Mandelic Acid in Aqueous Solutions in the Presence of R-Mandelic Acid*, *Cryst. Growth Des.*, 13 (2), 652–663, DOI: 10.1021/cg3013238
- [Croci 2009] Croci, A. N., Cioroiu, B., Lazar, D., Corciova, A., Ivanescu, B., Lazar, M. I. (2009): *HPLC evaluation of phenolic and polyphenolic acids from propolis*, *Farmacia*, 57 (1), 52–57, DOI:
- [Das 2016] Das, S. K. (2016): *A new turbulence-induced theoretical breakage kernel in the context of the population balance equation*, *Chem. Eng. Sci.*, 152, 140–150, DOI: 10.1016/j.ces.2016.05.039
- [Diemer 2002] Diemer, R. B., Olson, J. H. (2002): *A moment methodology for coagulation and breakage problems: Part 2—moment models and distribution reconstruction*, *Chem. Eng. Sci.*, 57 (12), 2211–2228, DOI: 10.1016/S0009-2509(02)00112-4

- [Eckert 2002] Eckert, F., Klamt, A. (2002): *Fast solvent screening via quantum chemistry: COSMO-RS approach*, *AIChE J.*, 48 (2), 369–385, DOI: 10.1002/aic.690480220
- [Eder 2010] Eder, R. J. P., Radl, S., Schmitt, E. K., Innerhofer, S., Maier, M., Gruber-Woelfler, H., Khinast, J. G. (2010): *Continuously Seeded, Continuously Operated Tubular Crystallizer for the Production of Active Pharmaceutical Ingredients*, *Cryst. Growth Des.*, 10 (5), 2247–2257, DOI: 10.1021/cg9015788
- [Eder 2012] Eder, R. J. P., Schrank, S., Besenhard, M. O., Roblegg, E., Gruber-Woelfler, H., Khinast, J. G. (2012): *Continuous Sonocrystallization of Acetylsalicylic Acid (ASA): Control of Crystal Size*, *Cryst. Growth Des.*, 12 (10), 4733–4738, DOI: 10.1021/cg201567y
- [El Arnaout 2016] El Arnaout, T., Cullen, P. J., Sullivan, C. (2016): *A novel backlight fiber optical probe and image algorithms for real time size-shape analysis during crystallization*, *Chem. Eng. Sci.*, 149, 42–50, DOI: 10.1016/j.ces.2016.04.025
- [Elts 2014] Elts, E., Greiner, M. M., Briesen, H. (2014): *Data Filtering for Effective Analysis of Crystal–Solution Interface Molecular Dynamics Simulations*, *J. Chem. Theory Comput.*, DOI: 10.1021/ct400808d
- [Falk 2011] Falk, R. F., Marziano, I., Kougoulos, T., Girard, K. P. (2011): *Prediction of Agglomerate Type during Scale-Up of a Batch Crystallization Using Computational Fluid Dynamics Models*, *Org. Process Res. Dev.*, 15 (6), 1297–1304, DOI: 10.1021/op200152u
- [Ferguson 2014] Ferguson, S., Ortner, F., Quon, J. L., Peeva, L., Livingston, A., Trout, B. L., Myerson, A. S. (2014): *Use of Continuous MSMPR Crystallization with Integrated Nanofiltration Membrane Recycle for Enhanced Yield and Purity in API Crystallization*, *Cryst. Growth Des.*, 14 (2), 617–627, DOI: 10.1021/cg401491y

- [Févotte 2010] Févotte, F., Févotte, G. (2010): *A method of characteristics for solving population balance equations (PBE) describing the adsorption of impurities during crystallization processes*, *Chem. Eng. Sci.*, 65 (10), 3191–3198, DOI: 10.1016/j.ces.2010.02.009
- [Févotte 2013] Févotte, G., Gherras, N., Moutte, J. (2013): *Batch Cooling Solution Crystallization of Ammonium Oxalate in the Presence of Impurities: Study of Solubility, Supersaturation, and Steady-State Inhibition*, *Cryst. Growth Des.*, 13 (7), 2737–2748, DOI: 10.1021/cg301737s
- [Finlayson 1999] Finlayson, B. A., Davis, James F., Westerberg, Arthur W., Yamashita, Y., in *Perry's Chemical Engineers' Handbook* (Eds: R. H. Perry, D. W. Green, J. O. Maloney), McGraw-Hill. New York **1999**
- [Fiordalis 2010] Fiordalis, A., Georgakis, C., in *Proceedings of the 9th International Symposium on Dynamics and Control of Process Systems* (Eds: M. Kothare, M. Tade, A. V. Wouwer, I. Smets) **2010**
- [Fonteyne 2014] Fonteyne, M., Wickström, H., Peeters, E., Vercruysse, J., Ehlers, H., Peters, B.-H., Remon, J. P., Vervaet, C., Ketolainen, J., Sandler, N., Rantanen, J., Naelapää, K., Beer, T. D. (2014): *Influence of raw material properties upon critical quality attributes of continuously produced granules and tablets*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 87 (2), 252–263, DOI: 10.1016/j.ejpb.2014.02.011
- [Freund 2007] Freund, R. W., Hoppe, R. H. W. (2007): *Stoer/Bulirsch: Numerische Mathematik 1*, 9.Aufl., Springer-Lehrbuch, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- [Fujiwara 2002] Fujiwara, M., Chow, P. S., Ma, D. L., Braatz, R. D. (2002): *Paracetamol Crystallization Using Laser Backscattering and ATR-FTIR Spectroscopy: Metastability, Agglomeration, and Control*, *Cryst. Growth Des.*, 2 (5), 363–370, DOI: 10.1021/cg0200098

- [Funakoshi 2002] Funakoshi, K., Uchida, H., Takiyama, H., Matsuoka, M. (2002): *Influences of reflux ratio on separation and purification of acrylic acid by inclined column crystallizer*, *Journal of Crystal Growth*, 237–239, Part 3, 2251–2256, DOI: 10.1016/S0022-0248(01)02239-4
- [Gahn 1999] Gahn, C., Mersmann, A. B. (1999): *Brittle fracture in crystallization processes Part A. Attrition and abrasion of brittle solids*, *Chem. Eng. Sci.*, 54 (9), 1273–1282, DOI: 10.1016/S0009-2509(98)00450-3
- [Gani 2000] Gani, R., Cameron, I. T., Lucia, A., Sin, G., Georgiadis, M. C., in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA **2000**
- [Garside 2002] Garside, J., Mersmann, A. B., Nývlt, J. (2002): *Measurement of Crystal Growth and Nucleation Rates*. 2nd Edition, Institution of Chemical Engineers
- [Gebauer 2016] Gebauer, J., Selzer, D., Kind, M. (2016): *Flash-Kristallisation*, *Chemie Ingenieur Technik*, 88 (7), 881–889, DOI: 10.1002/cite.201500148
- [Gerstlauer 2002] Gerstlauer, A., Motz, S., Mitrović, A., Gilles, E.-D. (2002): *Development, analysis and validation of population models for continuous and batch crystallizers*, *Chem. Eng. Sci.*, 57 (20), 4311–4327, DOI: 10.1016/S0009-2509(02)00348-2
- [Ghadipasha 2015] Ghadipasha, N., Romagnoli, J. A., Tronci, S., Baratti, R. (2015): *On-line control of crystal properties in nonisothermal antisolvent crystallization*, *AIChE J.*, 61 (7), 2188–2201, DOI: 10.1002/aic.14815
- [Gherras 2012] Gherras, N., Févotte, G. (2012): *Comparison between approaches for the experimental determination of metastable zone width: A case study of the batch cooling crystallization of ammonium oxalate in water*, *Journal of Crystal Growth*, 342 (1), 88–98, DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2011.06.058

- [Givand 2002] Givand, J., Chang, B.-K., Teja, A. S., Rousseau, R. W. (2002): *Distribution of Isomorphous Amino Acids between a Crystal Phase and an Aqueous Solution*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 41 (7), 1873–1876, DOI: 10.1021/ie010759z
- [Grawe 2008] Grawe, D., Eilers, R., Gliesing, S., **DE 10 2008 023 833 B4, 2008**
- [Hanke-Bourgeois 2009] Hanke-Bourgeois, M. (2009): *Grundlagen der Numerischen Mathematik und des Wissenschaftlichen Rechnens*, 3.Aufl., Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden
- [Hartman 1980] Hartman, P., Bennema, P. (1980): *The attachment energy as a habit controlling factor: I. Theoretical considerations*, *Journal of Crystal Growth*, 49 (1), 145–156, DOI: 10.1016/0022-0248(80)90075-5
- [Hofmann 2004] Hofmann, G. (2004): *Kristallisation in der industriellen Praxis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- [Hohmann 2016] Hohmann, L., Gorny, R., Klaas, O., Ahlert, J., Wohlgemuth, K., Kockmann, N. (2016): *Design of a Continuous Tubular Cooling Crystallizer for Process Development on Lab-Scale*, *Chem. Eng. Technol.*, 39 (7), 1268–1280, DOI: 10.1002/ceat.201600072
- [Holan 2015] Holan, J., Ridvan, L., Billot, P., Štěpánek, F. (2015): *Design of co-crystallization processes with regard to particle size distribution*, *Chem. Eng. Sci.*, 128 (0), 36–43, DOI: 10.1016/j.ces.2015.01.045
- [Hounslow 2013] Hounslow, M. J., Wynn, E. J. W., Kubo, M., Pitt, K. (2013): *Aggregation of growing crystals in suspension: I. Mumtaz revisited*, *Chem. Eng. Sci.*, 101 (0), 731–743, DOI: 10.1016/j.ces.2013.06.058
- [Hu 2004] Hu, Q., Rohani, S., Wang, D. X., Jutan, A. (2004): *Nonlinear kinetic parameter estimation for batch cooling seeded crystallization*, *AIChE J.*, 50 (8), 1786–1794, DOI: 10.1002/aic.10163

- [Hussain 2001] Hussain, K., Thorsen, G., Málthe-Sørenssen, D. (2001): *Nucleation and metastability in crystallization of vanillin and ethyl vanillin*, *Chem. Eng. Sci.*, 56 (7), 2295–2304, DOI: 10.1016/S0009-2509(00)00438-3
- [Jacques 1991] Jacques, J., Collet, A., Wilen, S. H. (1991): *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Krieger Publishing Company, Malabar
- [Jiang 2010] Jiang, S., ter Horst, Joop H. (2010): *Crystal Nucleation Rates from Probability Distributions of Induction Times*, *Cryst. Growth Des.*, 11 (1), 256–261, DOI: 10.1021/cg101213q
- [John 2007] John, V., Angelov, I., Öncül, A. A., Thévenin, D. (2007): *Techniques for the reconstruction of a distribution from a finite number of its moments*, *Chem. Eng. Sci.*, 62 (11), 2890–2904, DOI: 10.1016/j.ces.2007.02.041
- [Josch 2012] Josch, J. P. (2012): *Charakterisierung von Rohstoffgemischen für die Verfahrensentwicklung zur Produktreinigung aus komplexen Matrices*. Dissertation, Technische Universität Clausthal
- [Kassing 2012] Kassing, M., Jenelten, U., Schenk, J., Hänsch, R., Strube, J. (2012): *Combination of Rigorous and Statistical Modeling for Process Development of Plant-Based Extractions Based on Mass Balances and Biological Aspects*, *Chem. Eng. Technol.*, 35 (1), 109–132, DOI: 10.1002/ceat.201100268
- [Kavuru 2015] Kavuru, P., Grebinoski, S., Patel, M. A., Wojtas, L., Chadwick, K. (2015): *Polymorphism of Vanillin Revisited: The Discovery and Selective Crystallization of a Rare Crystal Structure*, *CrystEngComm*, DOI: 10.1039/C5CE00568J
- [Kaye 1999] Kaye, B. H. (1999): *Characterization of Powders and Aerosols*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- [Kind 2004] Kind, M., in *Kristallisation in der industriellen Praxis* (Eds: G. Hofmann), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim **2004**

- [King 2015] King, J. C., Li, H., Grover, M. A., Kawajiri, Y., Rousseau, R. W. (2015): *Optimization of two-stage cooling profile in unseeded batch crystallization*, *IFAC-PapersOnLine*, 48 (8), 297–302, DOI: 10.1016/j.ifacol.2015.08.197
- [Klamt 2005] Klamt, A. (2005): *COSMO-RS From quantum chemistry to fluid phase thermodynamics and drug design*, Elsevier B. V., Amsterdam
- [Kleetz 2016] Kleetz, T., Braak, F., Wehenkel, N., Schembecker, G., Wohlgemuth, K. (2016): *Design of Median Crystal Diameter Using Gassing Crystallization and Different Process Concepts*, *Cryst. Growth Des.*, 16 (3), 1320–1328, DOI: 10.1021/acs.cgd.5b01428
- [Klug 1993] Klug, D. L., in *Handbook of Industrial Crystallization*, Butterworth-Heinemann Series in Chemical Engineering (Eds: A. S. Myerson), Butterworth-Heinemann. Boston **1993**
- [Klutz 2015] Klutz, S., Kurt, S. K., Lobedann, M., Kockmann, N. (2015): *Narrow residence time distribution in tubular reactor concept for Reynolds number range of 10–100*, *Chem. Eng. Res. Des.*, 95 (0), 22–33, DOI: 10.1016/j.cherd.2015.01.003
- [Knudsen 1999] Knudsen, J. G., Hottel, H. C., Sarofim, A. F., Wankat, P. C., Knaebel, K. S., in *Perry's Chemical Engineers' Handbook* (Eds: R. H. Perry, D. W. Green, J. O. Maloney), McGraw-Hill. New York **1999**
- [Kougoulos 2005] Kougoulos, E., Jones, A. G., Wood-Kaczmar, M. (2005): *CFD Modelling of Mixing and Heat Transfer in Batch Cooling Crystallizers: Aiding the Development of a Hybrid Predictive Compartmental Model*, *Chem. Eng. Res. Des.*, 83 (1), 30–39, DOI: 10.1205/cherd.04080
- [Kubota 2001a] Kubota, N. (2001): *Effect of Impurities on the Growth Kinetics of Crystals*, *Cryst. Res. Technol.*, 36 (8-10), 749–769, DOI: 10.1002/1521-4079(200110)36:8/10<749:AID-CRAT749>3.0.CO;2-#

- [Kubota 2001b] Kubota, N., Doki, N., Yokota, M., Sato, A. (2001): *Seeding policy in batch cooling crystallization*, *Powder Technology*, 121 (1), 31–38, DOI: 10.1016/S0032-5910(01)00371-0
- [Kubota 2008] Kubota, N. (2008): *A new interpretation of metastable zone widths measured for unseeded solutions*, *Journal of Crystal Growth*, 310 (3), 629–634, DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2007.11.123
- [Kubota 2015] Kubota, N. (2015): *Analysis of the effect of volume on induction time and metastable zone width using a stochastic model*, *Journal of Crystal Growth*, 418 (0), 15–24, DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2015.02.021
- [Kwon 2014] Kwon, J. S.-I., Nayhouse, M., Christofides, P. D., Orkoulas, G. (2014): *Modeling and control of crystal shape in continuous protein crystallization*, *Chem. Eng. Sci.*, 107 (0), 47–57, DOI: 10.1016/j.ces.2013.12.005
- [Lange 2016] Lange, L., Lehmkemper, K., Sadowski, G. (2016): *Predicting the Aqueous Solubility of Pharmaceutical Cocrystals As a Function of pH and Temperature*, *Cryst. Growth Des.*, DOI: 10.1021/acs.cgd.6b00024
- [Lassaigne 2016] Lassaigne, M., Blais, B., Fradette, L., Bertrand, F. (2016): *Experimental investigation of the mixing of viscous liquids and non-dilute concentrations of particles in a stirred tank*, *Chem. Eng. Res. Des.*, 108, 55–68, DOI: 10.1016/j.cherd.2016.01.005
- [Lawton 2009] Lawton, S., Steele, G., Shering, P., Zhao, L., Laird, I., Ni, X.-W. (2009): *Continuous Crystallization of Pharmaceuticals Using a Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer*, *Org. Process Res. Dev.*, 13 (6), 1357–1363, DOI: 10.1021/op900237x

- [Lebaz 2016] Lebaz, N., Cockx, A., Spérandio, M., Morchain, J. (2016): *Reconstruction of a distribution from a finite number of its moments: A comparative study in the case of depolymerization process*, *Computers & Chemical Engineering*, 84, 326–337, DOI: 10.1016/j.compchemeng.2015.09.008
- [Levi 1997] Levi, A. C., Kotrla, M. (1997): *Theory and simulation of crystal growth*, *Journal of Physics: Condensed Matter*, 9 (2), 299, DOI:
- [Lewis 1974a] Lewis, B. (1974): *The growth of crystals at low supersaturation: II. Comparison with experiment*, *Journal of Crystal Growth*, 21 (1), 40–50, DOI: 10.1016/0022-0248(74)90147-X
- [Lewis 1974b] Lewis, B. (1974): *The growth of crystals of low supersaturation: I. Theory*, *Journal of Crystal Growth*, 21 (1), 29–39, DOI: 10.1016/0022-0248(74)90146-8
- [Liiri 2010] Liiri, M., Hatakka, H., Kallas, J., Aittamaa, J., Alopaeus, V. (2010): *Modelling of crystal growth of KDP in a 100 dm³ suspension crystallizer using combination of CFD and multiblock model*, *Chem. Eng. Res. Des.*, 88 (9), 1297–1303, DOI: 10.1016/j.cherd.2009.12.004
- [Lindenberg 2008] Lindenberg, C., Schöll, J., Vicum, L., Mazzotti, M., Brozio, J. (2008): *L-Glutamic Acid Precipitation: Agglomeration Effects*, *Cryst. Growth Des.*, 8 (1), 224–237, DOI: 10.1021/cg070161f
- [Lindenberg 2009] Lindenberg, C. (2009): *Optimizing the precipitation of organic compounds. Dissertation*, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
- [Lindenberg 2012] Lindenberg, C., Cornel, J., Schöll, J., Mazzotti, M., in *Industrial Crystallization Process Monitoring and Control* (Eds: A. Chianese, Kramer, Herman J. M.), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim **2012**

- [Liu 2014] Liu, J., Svärd, M., Rasmuson, Å. C. (2014): *Influence of Agitation and Fluid Shear on Nucleation of m-Hydroxybenzoic Acid Polymorphs*, *Cryst. Growth Des.*, 14 (11), 5521–5531, DOI: 10.1021/cg500698v
- [Logan 2012] Logan, B. E. (2012): *Environmental transport processes*, 2.Aufl., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Hoboken, N.J
- [Lorenz 2006] Lorenz, H., Perlberg, A., Sapoundjiev, D., Elsner, M. P., Seidel-Morgenstern, A. (2006): *Crystallization of enantiomers, Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 45 (10), 863–873, DOI: 10.1016/j.cep.2005.11.013
- [Lorenz 2011] Lorenz, H., Ulrich, J. (2011): *Meißener Klausurtagung: Positionierung des Fachausschusses Kristallisation zu Zukunftsthemen, Chemie Ingenieur Technik*, 83 (12), 2089–2092, DOI: 10.1002/cite.201100117
- [Lorenz 2013] Lorenz, H., Beckmann, W., in *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications* (Eds: W. Beckmann), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA **2013**
- [Lorenz 2014] Lorenz, H., Seidel-Morgenstern, A. (2014): *Verfahren zur Enantiomerentrennung, Angew. Chem.*, 126 (5), 1240–1274, DOI: 10.1002/ange.201302823
- [Loschen 2012] Loschen, C., Klamt, A. (2012): *COSMOquick: A Novel Interface for Fast σ -Profile Composition and Its Application to COSMO-RS Solvent Screening Using Multiple Reference Solvents, Ind. Eng. Chem. Res.*, 51 (43), 14303–14308, DOI: 10.1021/ie3023675
- [Ma 2008] Ma, C. Y., Wang, X. Z., Roberts, K. J. (2008): *Morphological population balance for modeling crystal growth in face directions, AIChE J.*, 54 (1), 209–222, DOI: 10.1002/aic.11365

- [Madej 2013] Madej, K., Persona, K., Wandas, M., Gomółka, E. (2013): *Sequential cloud-point extraction for toxicological screening analysis of medicaments in human plasma by high pressure liquid chromatography with diode array detector*, *Journal of Chromatography A*, 1312 (0), 42–48, DOI: 10.1016/j.chroma.2013.08.093
- [Maggioni 2015] Maggioni, G. M., Mazzotti, M. (2015): *Modelling the stochastic behaviour of primary nucleation*, *Faraday Discuss*, 179 (0), 359–382, DOI: 10.1039/C4FD00255E
- [Malwade 2016] Malwade, C. R., Buchholz, H., Rong, B.-G., Qu, H., Christensen, L. P., Lorenz, H., Seidel-Morgenstern, A. (2016): *Crystallization of Artemisinin from Chromatography Fractions of Artemisia annua Extract*, *Org. Process Res. Dev.*, 20 (3), 646–652, DOI: 10.1021/acs.oprd.5b00399
- [Marchisio 2003a] Marchisio, D. L., Vigil, R. D., Fox, R. O. (2003): *Quadrature method of moments for aggregation–breakage processes*, *Journal of Colloid and Interface Science*, 258 (2), 322–334, DOI: 10.1016/S0021-9797(02)00054-1
- [Marchisio 2003b] Marchisio, D. L., Pikturna, J. T., Fox, R. O., Vigil, R. D., Barresi, A. A. (2003): *Quadrature method of moments for population-balance equations*, *AIChE J.*, 49 (5), 1266–1276, DOI: 10.1002/aic.690490517
- [Matsuoka 1990] Matsuoka, M., Hasegawa, H., Ohori, K., in *Crystallization as a Separation Process*, ACS Symposium Series, Vol. 438 (Eds: A. S. Myerson, K. Toyokura), American Chemical Society. Washington, D.C. **1990**
- [Mersmann 1985] Mersmann, A. B., Kind, M. (1985): *Auslegungsgrundlagen von Kristallisatoren*, *Chemie Ingenieur Technik*, 57 (3), 190–200, DOI: 10.1002/cite.330570303
- [Mersmann 2001a] Mersmann, A. B., Eble, A., Heyer, C., in *Crystallization Technology Handbook* (Eds: A. B. Mersmann), Marcel Dekker, Inc. New York **2001**

- [Mersmann 2001b] Mersmann, A. B. (2001): *Crystallization Technology Handbook*. Second Edition, Marcel Dekker, Inc., New York
- [Mersmann 2005] Mersmann, A. B., Kind, M., Stichlmair, J. (2005): *Thermische Verfahrenstechnik, Grundlagen und Methoden*, 2.Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- [Mesbah 2009] Mesbah, A., Kramer, Herman J. M., Huesman, A. E. M., van den Hof, P. M. J. (2009): *A control oriented study on the numerical solution of the population balance equation for crystallization processes*, *Chem. Eng. Sci.*, 64 (20), 4262–4277, DOI: 10.1016/j.ces.2009.06.060
- [Mettler-Toledo] Mettler-Toledo: *Particle Size Analysis for Process Optimization*
- [Metzger 2016] Metzger, L., Kind, M. (2016): *On the mixing in confined impinging jet mixers – Time scale analysis and scale-up using CFD coarse-graining methods*, *Chem. Eng. Res. Des.*, 109, 464–476, DOI: 10.1016/j.cherd.2016.02.019
- [Meyberg 1991] Meyberg, K., Vachenauer, P. (1991): *Höhere Mathematik 2*, Springer-Lehrbuch, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- [Miller 1994] Miller, S. M., Rawlings, J. B. (1994): *Model identification and control strategies for batch cooling crystallizers*, *AIChE J.*, 40 (8), 1312–1327, DOI: 10.1002/aic.690400805
- [Miller 2006] Miller, S. P. F., Raw, A. S., Yu, L. X., in *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry* (Eds: R. Hilfiker), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim **2006**
- [Mitchell 2010] Mitchell, N. A., Frawley, P. J. (2010): *Nucleation kinetics of paracetamol–ethanol solutions from metastable zone widths*, *Journal of Crystal Growth*, 312 (19), 2740–2746, DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2010.05.043
- [Mitchell 2011a] Mitchell, N. A., Ó'Ciardhá, C. T., Frawley, P. J. (2011): *Estimation of the growth kinetics for the cooling crystallisation of paracetamol and ethanol solutions*, *Journal of Crystal Growth*, 328 (1), 39–49, DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2011.06.016

- [Mitchell 2011b] Mitchell, N. A., Frawley, P. J., Ó'Ciardhá, C. T. (2011): *Nucleation kinetics of paracetamol–ethanol solutions from induction time experiments using Lasentec FBRM®*, *Journal of Crystal Growth*, 321 (1), 91–99, DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2011.02.027
- [Mohameed 2002] Mohameed, H. A., Abu-Jdayil, B., Al Khateeb, M. (2002): *Effect of cooling rate on unseeded batch crystallization of KCl*, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 41 (4), 297–302, DOI: 10.1016/S0255-2701(01)00145-3
- [Mollet 2000] Mollet, H., Grubenmann, A. (2000): *Formulierungstechnik, Emulsionen, Suspensionen, Feste Formen*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- [Mostafavi 2014] Mostafavi, M., Petersen, S., Ulrich, J. (2014): *Effect of Particle Shape on Inline Particle Size Measurement Techniques*, *Chem. Eng. Technol.*, 37 (10), 1721–1728, DOI: 10.1002/ceat.201400212
- [Mullin 2001] Mullin, J. W. (2001): *Crystallization*, Butterworth-Heinemann, Oxford
- [Münzberg 2016] Münzberg, S., Lorenz, H., Seidel-Morgenstern, A. (2016): *Multistage Countercurrent Crystallization for the Separation of Solid Solutions*, *Chem. Eng. Technol.*, 39 (7), 1242–1250, DOI: 10.1002/ceat.201600093
- [Myerson 1993a] Myerson, A. S., Ginde, R., in *Handbook of Industrial Crystallization*, Butterworth-Heinemann Series in Chemical Engineering (Eds: A. S. Myerson), Butterworth-Heinemann. Boston **1993**
- [Myerson 1993b] Myerson, A. S. (1993): *Handbook of Industrial Crystallization*, Butterworth-Heinemann Series in Chemical Engineering, Butterworth-Heinemann, Boston
- [Myerson 1995] Myerson, A. S., Jang, S. M. (1995): *A comparison of binding energy and metastable zone width for adipic acid with various additives*, *Journal of Crystal Growth*, 156 (4), 459–466, DOI: 10.1016/0022-0248(95)00300-2

- [Nagy 2013] Nagy, Z. K., F  votte, G., Kramer, Herman J. M., Simon, L. L. (2013): *Recent advances in the monitoring, modelling and control of crystallization systems*, *Chem. Eng. Res. Des.*, 91 (10), 1903–1922, DOI: 10.1016/j.cherd.2013.07.018
- [Nayhouse 2013] Nayhouse, M., Kwon, J. S.-I., Christofides, P. D., Orkoulas, G. (2013): *Crystal shape modeling and control in protein crystal growth*, *Chem. Eng. Sci.*, 87 (0), 216–223, DOI: 10.1016/j.ces.2012.10.020
- [Nichols 2011] Nichols, G., Luk, S., Roberts, C., in *Solid State Characterization of Pharmaceuticals* (Eds: R. A. Storey, I. Ym  n), John Wiley & Sons, Ltd. Chichester **2011**
- [Noubigh 2008] Noubigh, A., Cherif, M., Provost, E., Abderrabba, M. (2008): *Solubility of Gallic Acid, Vanillin, Syringic Acid, and Protocatechuic Acid in Aqueous Sulfate Solutions from (293.15 to 318.15) K*, *J. Chem. Eng. Data*, 53 (7), 1675–1678, DOI: 10.1021/je800205e
- [N  ylv  t 1970] N  ylv  t, J., Rychl  y, R., Gottfried, J., Wurzelov  , J. (1970): *Metastable zone-width of some aqueous solutions*, *Journal of Crystal Growth*, 6 (2), 151–162, DOI: 10.1016/0022-0248(70)90034-5
- [N  ylv  t 1996] N  ylv  t, J. (1996): *Monte Carlo Simulation of Crystal Growth*, *Cryst. Res. Technol.*, 31 (8), 1007–1014, DOI: 10.1002/crat.2170310808
- [  'Ciardh   2011]   'Ciardh  , C. T., Frawley, P. J., Mitchell, N. A. (2011): *Estimation of the nucleation kinetics for the anti-solvent crystallisation of paracetamol in methanol/water solutions*, *Journal of Crystal Growth*, 328 (1), 50–57, DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2011.06.017
- [Ochsenbein 2015] Ochsenbein, D. R., Vetter, T., Morari, M., Mazzotti, M. (2015): *Agglomeration of Needle-like Crystals in Suspension. II. Modeling*, *Cryst. Growth Des.*, 15 (9), 4296–4310, DOI: 10.1021/acs.cgd.5b00604

- [Olafson 2015] Olafson, K. N., Ketchum, M. A., Rimer, J. D., Vekilov, P. G. (2015): *Molecular Mechanisms of Hematin Crystallization from Organic Solvent*, *Cryst. Growth Des.*, DOI: 10.1021/acs.cgd.5b01157
- [Pfennig 2004] Pfennig, A. (2004): *Thermodynamik der Gemische*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- [Pina 2004] Pina, C., Putnis, A., Astilleros, J. (2004): *The growth mechanisms of solid solutions crystallising from aqueous solutions*, *Chemical Geology*, 204 (1–2), 145–161, DOI: 10.1016/j.chemgeo.2003.12.002
- [Pino-García 2004] Pino-García, O., Rasmuson, Å. C. (2004): *Influence of Additives on Nucleation of Vanillin: Experiments and Introductory Molecular Simulations*, *Cryst. Growth Des.*, 4 (5), 1025–1037, DOI: 10.1021/cg049955+
- [Power 2015] Power, G., Hou, G., Kamaraju, V. K., Morris, G., Zhao, Y., Glennon, B. (2015): *Design and optimization of a multistage continuous cooling mixed suspension, mixed product removal crystallizer*, *Chem. Eng. Sci.*, 133, 125–139, DOI: 10.1016/j.ces.2015.02.014
- [Prikhod'ko 2007] Prikhod'ko, I. V., Tumakaka, F., Sadowski, G. (2007): *Application of the PC-SAFT equation of state to modeling of solid-liquid equilibria in systems with organic components forming chemical compounds*, *Russian Journal of Applied Chemistry*, 80 (4), 542–548, DOI: 10.1134/S1070427207040040
- [Pudipeddi 2011] Pudipeddi, M., Serajuddin, A. T. M., Grant, D. J. W., Stahl, P. H., in *Handbook of Pharmaceutical Salts* (Eds: P. H. Stahl, C. G. Wermuth), Verlag Helvetica Chimica Acta. Zürich **2011**
- [Qamar 2008] Qamar, S., Warnecke, G., Elsner, M. P., Seidel-Morgenstern, A. (2008): *A Laplace transformation based technique for reconstructing crystal size distributions regarding size independent growth*, *Chem. Eng. Sci.*, 63 (8), 2233–2240, DOI: 10.1016/j.ces.2008.01.025

- [Qamar 2011] Qamar, S., Mukhtar, S., Ali, Q., Seidel-Morgenstern, A. (2011): *A Gaussian quadrature method for solving batch crystallization models*, *AIChE J.*, 57 (1), 149–159, DOI: 10.1002/aic.12264
- [Quon 2012] Quon, J. L., Zhang, H., Alvarez, A. J., Evans, J. M. B., Myerson, A. S., Trout, B. L. (2012): *Continuous Crystallization of Aliskiren Hemifumarate*, *Cryst. Growth Des.*, 12 (6), 3036–3044, DOI: 10.1021/cg300253a
- [Raabe 2013] Raabe, G. (2013): *Molecular Dynamics Studies on Liquid-Phase Dynamics and Structures of Four Different Fluoropropenes and Their Binary Mixtures with R-32 and CO₂*, *J. Phys. Chem. B*, 118 (1), 240–254, DOI: 10.1021/jp409408k
- [Rabesiaka 2011] Rabesiaka, M., Porte, C., Bonnin-Paris, J., Havet, J.-L. (2011): *An automatic method for the determination of saturation curve and metastable zone width of lysine monohydrochloride*, *Journal of Crystal Growth*, 332 (1), 75–80, DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2011.07.016
- [Radhakrishnan 2014] Radhakrishnan, S., Jayaraman, D., Kalaivani, D., Anbuselvi, D. (2014): *Investigations on Growth and Electrical, Thermal, Mechanical and non-Linear Properties of Vanillin*, *Int. J. ChemTech Res.*, 6 (3), 1624–1626, DOI:
- [Ragnar 2000] Ragnar, M., Lindgren, C. T., Nilvebrant, N.-O. (2000): *pKa-Values of Guaiacyl and Syringyl Phenols Related to Lignin*, *Journal of Wood Chemistry and Technology*, 20 (3), 277–305, DOI: 10.1080/02773810009349637
- [Ramkrishna 2000] Ramkrishna, D. (2000): *Population Balances, Theory and Applications to Particulate Systems in Engineering*, Academic Press, London
- [Randolph 1971] Randolph, A. D., Larson, M. A. (1971): *Theory of Particulate Processes, Analysis and Techniques of Continuous Crystallization*, Academic Press, New York

- [Renze 2014] Renze, P., Buffo, A., Marchisio, D. L., Vanni, M. (2014): *Simulation of Coalescence, Breakup, and Mass Transfer in Polydisperse Multiphase Flows*, *Chemie Ingenieur Technik*, 86 (7), 1088–1098, DOI: 10.1002/cite.201400004
- [Reus 2014] Reus, M. A., van der Heijden, Antoine E. D. M., ter Horst, Joop H., in *19th International Symposium on Industrial Crystallization Book of Abstracts* (Eds: B. Biscans, M. Mazzotti) **2014**
- [Rohani 2005] Rohani, S., Horne, S., Murthy, K. (2005): *Control of Product Quality in Batch Crystallization of Pharmaceuticals and Fine Chemicals. Part 2: External Control*, *Org. Process Res. Dev.*, 9 (6), 873–883, DOI: 10.1021/op050050u
- [Rohrs 2006] Rohrs, B. R., Amidon, G. E., Meury, R. H., Secreast, P. J., King, H. M., Skoug, C. J. (2006): *Particle size limits to meet USP content uniformity criteria for tablets and capsules*, *J. Pharm. Sci.*, 95 (5), 1049–1059, DOI: 10.1002/jps.20587
- [Rosenberger 1986] Rosenberger, F. (1986): *Inorganic and protein crystal growth - similarities and differences*, *Journal of Crystal Growth*, 76 (3), 618–636, DOI: 10.1016/0022-0248(86)90179-X
- [Rougeot 2015] Rougeot, C., Hein, J. E. (2015): *Application of Continuous Preferential Crystallization to Efficiently Access Enantiopure Chemicals*, *Org. Process Res. Dev.*, DOI: 10.1021/acs.oprd.5b00141
- [Ruether 2009] Ruether, F., Sadowski, G. (2009): *Modeling the Solubility of Pharmaceuticals in Pure Solvents and Solvent Mixtures for Drug Process Design*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98 (11), 4205–4215, DOI: 10.1002/jps.21725
- [Samad 2013] Samad, N. A. F. A., Sin, G., Gernaey, K. V., Gani, R. (2013): *A systematic framework for design of process monitoring and control (PAT) systems for crystallization processes*, *Computers & Chemical Engineering*, 54, 8–23, DOI:

- [Sangwal 1996] Sangwal, K. (1996): *Effects of impurities on crystal growth processes, Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 32 (1–3), 3–43, DOI: 10.1016/0960-8974(96)00008-3
- [Sangwal 2009] Sangwal, K., Wójcik, K. (2009): *Investigation of metastable zone width of ammonium oxalate aqueous solutions*, *Cryst. Res. Technol.*, 44 (4), 363–372, DOI: 10.1002/crat.200800545
- [Schöll 2006] Schöll, J., Vicum, L., Müller, M., Mazzotti, M. (2006): *Precipitation of L-Glutamic Acid: Determination of Nucleation Kinetics*, *Chem. Eng. Technol.*, 29 (2), 257–264, DOI: 10.1002/ceat.200500369
- [Schöll 2012] Schöll, J., Kempkes, M., Mazzotti, M., in *Industrial Crystallization Process Monitoring and Control* (Eds: A. Chianese, Kramer, Herman J. M.), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim **2012**
- [Schorsch 2014] Schorsch, S., Ochsenbein, D. R., Vetter, T., Morari, M., Mazzotti, M. (2014): *High accuracy online measurement of multidimensional particle size distributions during crystallization*, *Chem. Eng. Sci.*, 105 (0), 155–168, DOI: 10.1016/j.ces.2013.11.003
- [Schwister 2010] Schwister, K. (2010): *Taschenbuch der Verfahrenstechnik*, 4.Aufl., Carl Hanser Verlag GmbH & Co. KG, München
- [Silva 2016] Silva, R., Faia, P. M., Garcia, F., Rasteiro, M. G. (2016): *Characterization of solid–liquid settling suspensions using Electrical Impedance Tomography: A comparison between numerical, experimental and visual information*, *Chem. Eng. Res. Des.*, 111, 223–242, DOI: 10.1016/j.cherd.2016.05.013
- [Simone 2014] Simone, E., Saleemi, A. N., Nagy, Z. K. (2014): *Raman, UV, NIR, and Mid-IR Spectroscopy with Focused Beam Reflectance Measurement in Monitoring Polymorphic Transformations*, *Chem. Eng. Technol.*, 37 (8), 1305–1313, DOI: 10.1002/ceat.201400203

- [Sizemore 2009] Sizemore, J. P., Doherty, M. F. (2009): *A New Model for the Effect of Molecular Imposters on the Shape of Faceted Molecular Crystals*, *Cryst. Growth Des.*, 9 (6), 2637–2645, DOI: 10.1021/cg8011124
- [Sommer 1976] Sommer, K. (1976): *Probeteilung von körnigen Produkten und Probenahme bei der Korngrößenanalyse, Aufbereitungstechnik* (12), 605–612, DOI:
- [Steinborn 2016] Steinborn, G., Gemeinert, M., Schmidt, W. (2016): *Vergleich verschiedener Messverfahren zur Partikelgrößenanalyse am Beispiel von nanodispersen ZrO₂-Pulver*, *Chemie Ingenieur Technik*, 88 (7), 984–994, DOI: 10.1002/cite.201500164
- [Stieß 2009] Stieß, M. (2009): *Mechanische Verfahrenstechnik, Partikeltechnologie 1*, 3. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- [Storey 2011] Storey, R. A., Ymén, I. (2011): *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*. First Edition, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester
- [Streng 1984] Streng, W. H., Hsi, S. K., Helms, P. E., Tan, Hetty G. H. (1984): *General treatment of pH–solubility profiles of weak acids and bases and the effects of different acids on the solubility of a weak base*, *J. Pharm. Sci.*, 73 (12), 1679–1684, DOI: 10.1002/jps.2600731203
- [Ströhlein 2003] Ströhlein, G., Schulte, M., Strube, J. (2003): *Hybrid Processes: Design Method for Optimal Coupling of Chromatography and Crystallization Units*, *Separation Science and Technology*, 38 (14), 3353–3383, DOI: 10.1081/SS-120023404
- [Strube 2012] Strube, J., Grote, F., Ditz, R., in *Biopharmaceutical Production Technology* (Eds: G. Subramanian), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim **2012**

- [Su 2015] Su, Q., Nagy, Z. K., Rielly, C. D. (2015): *Pharmaceutical crystallisation processes from batch to continuous operation using MSMPR stages: Modelling, design, and control*, *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 89, 41–53, DOI: 10.1016/j.cep.2015.01.001
- [Sun 2004] Sun, C. C., Grant, D. J. W. (2004): *Improved Tableting Properties of p-Hydroxybenzoic Acid by Water of Crystallization: A Molecular Insight*, *Pharmaceutical Research*, 21 (2), 382–386, DOI: 10.1023/B:PHAM.0000016272.81390.b4
- [Svärd 2014] Svärd, M., Rasmuson, Å. C. (2014): *(Solid + liquid) solubility of organic compounds in organic solvents – Correlation and extrapolation*, *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 76, 124–133, DOI: 10.1016/j.jct.2014.03.013
- [Sympatec 2016] Sympatec: *Dispergiereinheit RODOS*
<<http://www.sympatec.com/DE/ImageAnalysis/RODOS-L.html>> (30.06.2016)
- [Temmel 2013] Temmel, E., Wloch, S., Müller, U., Grawe, D., Eilers, R., Lorenz, H., Seidel-Morgenstern, A. (2013): *Aufreinigung durch mehrstufige Gegenstromkristallisation zur Herstellung hochreiner Pharmazeutika*, *Chemie Ingenieur Technik*, 85 (10), 1581–1588, DOI: 10.1002/cite.201200244
- [Tilbury 2016] Tilbury, C. J., Green, D. A., Marshall, W. J., Doherty, M. F. (2016): *Predicting the Effect of Solvent on the Crystal Habit of Small Organic Molecules*, *Cryst. Growth Des.*, DOI: 10.1021/acs.cgd.5b01660
- [Titiz-Sargut 2002] Titiz-Sargut, S., Ulrich, J. (2002): *Influence of Additives on the Width of the Metastable Zone*, *Cryst. Growth Des.*, 2 (5), 371–374, DOI: 10.1021/cg020011z
- [Toiu 2011] Toiu, A., Vlase, L., Oniga, I., Benedec, D., Tamas, M. (2011): *HPLC analysis of salicylic derivatives from natural products*, *Farmacia*, 59 (1), 106–112, DOI:

- [Tränkler 2014] Tränkler, H.-R., Reindl, L. M. (2014): *Sensortechnik, Handbuch für Praxis und Wissenschaft*, 2.Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- [Tsukamoto 1985] Tsukamoto, K., Sunagawa, I. (1985): *In situ observation of mono-molecular growth steps on crystals growing in aqueous solution: II. Specially designed objective lens and Nomarski prism for in situ observation by reflected light*, *Journal of Crystal Growth*, 71 (1), 183–190, DOI: 10.1016/0022-0248(85)90060-0
- [Tung 2008] Tung, H.-H., Tabora, J., Variankaval, N., Bakken, D., Chen, C.-C. (2008): *Prediction of pharmaceutical solubility Via NRTL-SAC and COSMO-SAC*, *J. Pharm. Sci.*, 97 (5), 1813–1820, DOI: 10.1002/jps.21032
- [Valavi 2016] Valavi, M., Svärd, M., Rasmuson, Å. C. (2016): *Prediction of the Solubility of Medium-Sized Pharmaceutical Compounds Using a Temperature-Dependent NRTL-SAC Model*, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 55 (42), 11150–11159, DOI: 10.1021/acs.iecr.6b02609
- [van der Eerden 1978] van der Eerden, J. P., Bennema, P., Cherepanova, T. A. (1978): *Survey of Monte Carlo simulations of crystal surfaces and crystal growth*, *Progress in Crystal Growth and Characterization*, 1 (3), 219–254, DOI: 10.1016/0146-3535(78)90002-3
- [VDI-GVC 2013] VDI-GVC (2013): *VDI Wärmeatlas*. 11. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- [Vetter 2014] Vetter, T. (2014): *Optimizing Crystallization of Pharmaceuticals with Additives*, International Symposium on Industrial Crystallization, Toulouse
- [Warstat 2007] Warstat, A., Ulrich, J. (2007): *Optimierung von Batch-Kühlungskristallisationen*, *Chemie Ingenieur Technik*, 79 (3), 272–280, DOI: 10.1002/cite.200600123

- [Weber 2015] Weber, C. C., Kulkarni, S. A., Kunov-Kruse, A. J., Rogers, R. D., Myerson, A. S. (2015): *The Use of Cooling Crystallization in an Ionic Liquid System for the Purification of Pharmaceuticals*, *Cryst. Growth Des.*, DOI: 10.1021/acs.cgd.5b00855
- [Wieckhusen 2013] Wieckhusen, D., in *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications* (Eds: W. Beckmann), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA **2013**
- [Wilke 1955] Wilke, C. R., Chang, P. (1955): *Correlation of diffusion coefficients in dilute solutions*, *AIChE J.*, 1 (2), 264–270, DOI: 10.1002/aic.690010222
- [Wohlgemuth 2013] Wohlgemuth, K., Schembecker, G. (2013): *Modeling induced nucleation processes during batch cooling crystallization: A sequential parameter determination procedure*, *Computers & Chemical Engineering*, 52 (0), 216–229, DOI: 10.1016/j.compchemeng.2012.12.001
- [Wollenhaupt 2014] Wollenhaupt, S., Baumann, K. (2014): *inSARa: Intuitive and Interactive SAR Interpretation by Reduced Graphs and Hierarchical MCS-Based Network Navigation*, *J. Chem. Inf. Model.*, 54 (6), 1578–1595, DOI: 10.1021/ci4007547
- [Wong 2012] Wong, S. Y., Tatusko, A. P., Trout, B. L., Myerson, A. S. (2012): *Development of Continuous Crystallization Processes Using a Single-Stage Mixed-Suspension, Mixed-Product Removal Crystallizer with Recycle*, *Cryst. Growth Des.*, 12 (11), 5701–5707, DOI: 10.1021/cg301221q
- [Yang 2012] Yang, H., Rasmuson, Å. C. (2012): *Investigation of Batch Cooling Crystallization in a Liquid–Liquid Separating System by PAT*, *Org. Process Res. Dev.*, 16 (6), 1212–1224, DOI: 10.1021/op200355b
- [Yang 2013] Yang, X., Qian, G., Duan, X., Zhou, X. (2013): *Impurity Effect of L-Valine on L-Alanine Crystal Growth*, *Cryst. Growth Des.*, 13 (3), 1295–1300, DOI: 10.1021/cg301758k

- [Yang 2014] Yang, H., Svärd, M., Zeglinski, J., Rasmuson, Å. C. (2014): *Influence of Solvent and Solid-State Structure on Nucleation of Parabens*, *Cryst. Growth Des.*, 14 (8), 3890–3902, DOI: 10.1021/cg500449d
- [Yang 2017] Yang, H., Florence, A. J. (2017): *Relating induction time and metastable zone width*, *CrystEngComm*, 19 (28), 3966–3978, DOI: 10.1039/C7CE00770A
- [Yokota 2000] Yokota, M., Sato, A., Kubota, N. (2000): *A simple method for evaluating kinetic parameters in non-isothermal batch crystallization*, *Chem. Eng. Sci.*, 55 (3), 717–722, DOI: 10.1016/S0009-2509(99)00346-2
- [Yui 2013] Yui, K., Yamazaki, N., Funazukuri, T. (2013): *Infinite Dilution Binary Diffusion Coefficients for Compounds Derived from Biomass in Water at 0.1 MPa and Temperatures from (298.2 to 353.2) K*, *J. Chem. Eng. Data*, 58 (1), 183–186, DOI: 10.1021/je301060a
- [Zeng 2011] Zeng, X.-M., in *Solid State Characterization of Pharmaceuticals* (Eds: R. A. Storey, I. Ymén), John Wiley & Sons, Ltd. Chichester **2011**
- [Zermiani 2016] Zermiani, T., Malheiros, Â., da Silva, Ruth Meri Lucinda, Stulzer, H. K., Bresolin, T. M. B. (2016): *Structural and physicochemical characterization and purity assessment of myrsinoic acids A and B, active compounds isolated from Rapanea ferruginea barks*, *Arabian Journal of Chemistry*, 9 (6), 872–881, DOI: 10.1016/j.arabjc.2015.06.032
- [Zhang 2014] Zhang, H., Lakerveld, R., Heider, P. L., Tao, M., Su, M., Testa, C. J., D'Antonio, A. N., Barton, P. I., Braatz, R. D., Trout, B. L., Myerson, A. S., Jensen, K. F., Evans, J. M. B. (2014): *Application of Continuous Crystallization in an Integrated Continuous Pharmaceutical Pilot Plant*, *Cryst. Growth Des.*, 14 (5), 2148–2157, DOI: 10.1021/cg401571h
- [Zlokarnik 1999] Zlokarnik, M. (1999): *Rührtechnik, Theorie und Praxis*, 1.Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg

-
- [Zu 2016] Zu, Y. G., Wang, L., Zhao, X., Li, Y., Wu, W., Zu, C., Huang, Y., Wu, M., Feng, Z. (2016): *Purification of Ginkgo biloba Extract by Antisolvent Recrystallization*, *Chem. Eng. Technol.*, 39 (7), 1301–1308, DOI: 10.1002/ceat.201500691

Lebenslauf



Persönliche Angaben

Name	Martin Lucke
Geburtsdatum	19.06.1989
Geburtsort	Leipzig
Familienstand	ledig

Beruflicher Werdegang

Seit 07/2017	Prozessingenieur Sulzer Chemtech AG, Winterthur
10/2013 - 12/2016	Wissenschaftlicher Mitarbeiter Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik Technische Universität Clausthal
10/2012 - 02/2013	Ingenieurtechnisches Fachpraktikum BASF SE, Ludwigshafen

Ausbildung

Seit 10/2013	Promotionsstudium der Verfahrenstechnik Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik Technische Universität Clausthal
09/2013	Diplom-Ingenieur Verfahrenstechnik Technische Universität Clausthal <i>Thema der Diplomarbeit: "Modellierung und Simulation der Batch-Kristallisation von pharmazeutischen Wirkstoffen aus Lösungen mittels Populationsbilanzen"</i>
10/2008 - 09/2013	Diplomstudium der Verfahrenstechnik Technische Universität Clausthal <i>Vertiefungsrichtungen: Thermische und Chemische Verfahrenstechnik</i>
07/2007	Abitur A.-Ph.-Reclam- Gymnasium Leipzig